

Міністерство охорони здоров'я України

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ШКУРУПІЙ ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616-053.2-008.64

СИНДРОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ,
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Дніпропетровськ - 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Наукові консультанти:

- доктор медичних наук, професор **Снісарь Володимир Іванович**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти;
- доктор медичних наук, професор **Шунько Єлизавета Євгеніївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри неонатології.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Шейман Борис Семенович**, Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, завідувач Українським дитячим центром клінічної токсикології, інтенсивної та еферентної терапії;
- доктор медичних наук, професор **Тітов Іван Іванович**, Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії;
- доктор медичних наук, професор **Курапов Євген Петрович**, Донецький національний медичний університет імені М. Горького МОЗ України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

Захист відбудеться «25» жовтня 2013 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.01 при ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за адресою: 49027, м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за адресою: 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.

Автореферат розісланий « » _____ 2013 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
д.мед.н., професор

Ю. Ю. Кобеляцький

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 2012 року, в Україні 56% всіх випадків смерті дітей до 5 років припадає на частку новонароджених, із них - 80% новонароджених із дихальними розладами, перинатальними інфекціями (ПІ), низькою масою тіла та асфіксією при народженні, які потребують організації первинних реанімаційних заходів і інтенсивної терапії (ІТ). Практичним розв'язанням цієї проблеми є реалізація Національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства і дитинства», який передбачає створення перинатальних центрів з утворенням в їх структурі відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТ) (Палій О.М. та співавт., 2011; Богатирьова Р.В. та співавт., 2011; Шунько Є.Є., 2011; Ковальова О.М. та співавт., 2012; електронний ресурс: [http // www.who.int](http://www.who.int)).

Основною причиною більшості летальних випадків у ВІТ є розвиток синдрому поліорганної недостатності (СПОН), який розглядається як своєрідний критичний стан із розтягнутими у часі фазами танатогенезу внаслідок штучного протезування вітальних функцій. Залежно від первинного захворювання летальність при СПОН коливається від 23 до 95%, а його лікування є високовитратним (Гайдук С.В., 2009; Миночкин П.И. и соавт., 2012; Shah P. et al., 2004; Vincent J.L. et al., 2011).

Починаючи з моменту першого опису СПОН Tilney N.L. (1973), тривають дискусії щодо послідовності уражень органів і систем при СПОН, немає чіткості щодо термінологічного визначення, класифікації і ступеня його вираженості. Дискусійним є питання з приводу трактування станів, які асоціюються з СПОН – синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), шоку і сепсису (Мальцева Л.А. и соавт., 2004; Козлов В.К., 2007; Малыш В.П., 2008; Гайдук С.В., 2009; Зайцев А.В., 2008; Устинович Ю.А., 2011; Alam M.S et al., 2010; Piantino J.H., 2013).

Відсутність повноцінного уявлення про СПОН призвело до розроблення великої кількості діагностичних шкал, в тому числі – для новонароджених (Волков О.О., 2007; Миронов П.И. и соавт., 2008; Миночкин П.И. и соавт., 2008; Александрович Ю.С. и соавт., 2010; Janola J. et al., 2008; Leteurtre S. et al., 2010; Cetinkaya M. et al., 2012).

Патогенез СПОН у новонароджених практично не досліджений. Існує невелика кількість робіт, де його можливі механізми у пацієнтів неонатальних ВІТ описані у зв'язку із основним захворюванням (Клименко Т.М. и соавт., 2008; Мироненко М.М., 2010; Добрянський Д.О. та співавт., 2010; Bernhard R., 2012). Між тим, саме новонароджені найбільш схильні до формування СПОН через меншу функціональну резистивність організму і численні анатомо-функціональні особливості (Георгіянц М.А. та співавт., 2006; Блэк Э. и соавт., 2007; Хазанов А.И., 2009; Курапов Е.П. и соавт., 2009; Сергеева В.А. и соавт., 2011; Bestati N. et al., 2010).

Незважаючи на існування міжнародних Консенсусів із проблем ССЗВ, сепсису і пов'язаного з ними СПОН стосовно дорослого (Levy M. et al., 2003) і дитячого віку (Goldstein B. et al., 2005), їх положення можуть бути застосовані в неонатальній практиці лише в загальному вигляді. Тому, з огляду на анатомо-функціональні

особливості новонароджених з урахуванням їх постконцептуального віку, вважається, що у цих пацієнтів перелік ознак ССЗВ, сепсису і СПОН має бути розширений (Снисарь В.И., 2003; Бобровицкая А.И. и соавт., 2003; Мощич П.С. та співавт., 2004; Устинович Ю.А., 2011; Janola J. et al., 2008; Cetinkaya M. et al., 2012).

Тактика ІТ хворих із СПОН спрямована переважніше на корекцію функціональних порушень, аніж на патогенетичні ланки синдрому (Усенко Л.В., 2004; Шейман Б.С., 2009; Кемеров С.В., 2012; Del Sorbo L. et al., 2011). Так само, в неонатальній практиці використовують загальні підходи функціональної корекції недостатності органів і систем. Між тим, дані про механізми розвитку ССЗВ, сепсису і СПОН формують думку про можливість патогенетичного підходу щодо корекції цього синдрому у новонароджених (Александрович Ю.В. и соавт., 2008; Пшеніснoв К.В. и соавт., 2009; Сергеева В.А. и соавт., 2011; Goldstein B. et al., 2005; David S. et al., 2011; Martin R.J. et al., 2013).

Таким чином, дослідження механізмів формування СПОН для удосконалення його діагностики і пошуку тактики патогенетично обґрунтованої ІТ у новонароджених є актуальним і перспективним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри урології, медичної сексології з анестезіологією та інтенсивною терапією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Поліорганна недостатність у новонароджених: фактори ризику, механізми розвитку, принципи профілактики та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0107U006285).

Мета дослідження: підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом поліорганної недостатності шляхом удосконалення діагностики і лікування на підставі визначення факторів ризику, ранніх клініко-діагностичних критеріїв та патогенетичних ланок даного синдрому.

Задачі дослідження:

1. Встановити у новонароджених, померлих на етапі ІТ, патоморфологічний субстрат розвитку СПОН на основі констатації морфологічних змін у тканинах головного мозку, міокарду, легень, печінки, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тимусу, селезінки, нирок, плаценти, ультраструктурних змін тканин скелетних м'язів.
2. Розробити концепцію морфологічного субстрату формування і удосконалити систему діагностики СПОН у новонароджених.
3. Встановити фактори ризику, фонові чинники і маркери формування СПОН за даними материнського анамнезу, клінічних характеристик пацієнтів, перебігом захворювання, факторами госпітальної інтервенції.
4. Встановити характер клінічного перебігу СПОН у новонароджених.
5. Визначити особливості клінічного перебігу вторинного СПОН у новонароджених.
6. Виявити цитоенергетичні зміни у новонароджених із СПОН.
7. Проаналізувати імунологічні зміни у новонароджених із СПОН.

8. Встановити роль генетичної детермінації у формуванні СПОН у новонароджених.
9. Розробити тактику оптимізації ІТ у новонароджених із СПОН.
10. Оцінити ефективність заходів оптимізації ІТ у новонароджених із СПОН.

Об'єкт дослідження – синдром поліорганної недостатності у новонароджених.

Предмет дослідження – морфологічні, цитоенергетичні, імунологічні зміни, генетична детермінація, діагностичні критерії, фактори ризику, фонові чинники, маркери формування, клінічний перебіг, оптимізація ІТ і її ефективність у новонароджених із СПОН.

Методи дослідження: морфологічні (клітинні, органні, системні), біохімічні, імунологічні, генетичні, анамнестичні, клініко-діагностичні, статистичні. Сформульовані задачі розв'язувалися методами морфологічного опису мікропрепаратів і електронограм, ретроспективного аналізу даних з медичних карт стаціонарного хворого (форма №003/о), карт розвитку новонародженого (форма №097/о), даних протоколів патологоанатомічного дослідження (форма №013-У), клініко-морфологічного зіставлення, клінічного, генетичного (експресія і поліморфізм гену Toll-like рецепторів 2 типу (TLR-2)), імунологічного (вміст у крові інтерферону- α (ІФН- α), інтерлейкіну- 1β (ІЛ- 1β), експресія кластерів детермінації (CD) лімфоцитів: CD4⁺, CD8⁺ CD95⁺), біохімічного (вміст в крові молочної (МК), піровиноградної (ПВК) кислот, активність сукцинатдегідрогенази (СДГ)) обстеження новонароджених.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації уперше застосований комплексний підхід до вивчення патогенезу СПОН у новонароджених на різних рівнях біологічної організації (генетичному, біохімічному, клітинному, тканинному, органному, системному, організменному, популяційному).

Дістали подальшого розвитку теоретичні положення про типовість кінцевих фаз танатогенезу. На основі патоморфологічних досліджень органів і тканин новонароджених, померлих на етапі ІТ, продемонстрована поліорганність уражень, констатована типовість процесів їх розвитку у вигляді дегенеративних змін в органах і системах життєзабезпечення.

Уперше при СПОН у новонароджених на основі аналізу електронограм скелетних м'язів встановлені дегенеративні зміни клітини на рівні органел, визначені морфологічні прояви апоптичних процесів і ушкодження мітохондрій.

Уперше запропонована концепція морфологічного субстрату, яка відокремлює поняття «поліфункціональної» і «поліорганної недостатності», розглядаючи останню як таку, що неодмінно супроводжується морфологічними змінами в органах і системах. Така концепція дозволила обґрунтувати патогенетично спрямовані лікувально-діагностичні підходи до СПОН у новонароджених.

Уперше встановлені фонові чинники і фактори, які безпосередньо впливають на формування СПОН у новонароджених та фактори, які є прогностично значимими для визначення ризику його реалізації.

Дістало подальший розвиток вчення про універсальність перебігу критичних станів. Показано, що у новонароджених із наслідками гіпоксично-ішемічних уражень (ГІУ) і ПІ поява ознак ССЗВ є універсальною реакцією незалежно від факту наявності СПОН, часу його виникнення і характеру патологічного процесу. Для СПОН характерний одночасний розвиток клінічних ознак ССЗВ, шоку і сепсису. Ці синдроми пов'язані або з їх розвитком у внутрішньоутробному періоді (первинний СПОН), або з приєднанням внутрішньогоспітальної флори (вторинний СПОН).

Встановлено, що типовий перебіг СПОН має полісистемний початок. Визначено клінічні прояви СПОН залежно від основного патологічного процесу і часу розвитку синдрому.

На основі комплексної клініко-лабораторної оцінки доведено, що розвиток критичних станів у новонароджених супроводжується зниженням цитоенергетичної функції клітин, пригніченням гуморального і активацією клітинного імунітету, зниженням у крові рівня ІФН- α , активацією процесів апоптозу.

Уперше доведено значення генетичної детермінації розвитку СПОН у новонароджених, зокрема – наявність зниження експресії TLR-2, її вплив на формування імунної, метаболічної відповідей і клінічний перебіг цього синдрому.

Уперше встановлено можливість реалізації поліморфізму експресії гену TLR-2 у новонароджених із СПОН і визначений її ризик на популяційному рівні.

На основі виявлених змін вперше запропоновано патогенетично обґрунтовану методику оптимізації ІТ СПОН у новонароджених із застосуванням сукцинату натрію, препарату ІФН- α та доведено її ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведеного клініко-морфологічного зіставлення удосконалено систему діагностики СПОН у новонароджених: встановлена необхідність врахування в діагностиці цього синдрому змін з боку імунної системи і визначені клінічні критерії, які безпосередньо свідчать про ураження органів.

Проведено статистичний аналіз фонових чинників, факторів безпосереднього впливу і ризику реалізації СПОН у новонароджених, на основі яких виведено логістичну модель визначення ризику його реалізації.

Проаналізовано в динаміці клінічні прояви СПОН у новонароджених, що дало можливість визначити його ймовірний перебіг залежно від основної патології та часу розвитку.

На основі комплексного аналізу клініко-лабораторних показників показана висока імовірність генетично зумовленого розвитку СПОН у новонароджених, що призводить до змін адекватної імунної реакції.

На основі даних про цитоенергетичні та імуногенетичні зміни у новонароджених із СПОН розроблено і впроваджено тактику підвищення ефективності ІТ цього синдрому з використанням сукцинату натрію і ІФН- α .

Розроблено методику інгаляційного введення ІФН- α у новонароджених, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ).

Впроваджена тактика оптимізації ІТ дозволила зменшити частоту реєстрації ознак СПОН, ССЗВ, шоку, ураження системи гемодинаміки, кількість одночасно

уражених органів і систем, потребу в агресивних засобах респіраторної терапії, тяжкість стану пацієнтів, сприяла зменшенню летальності новонароджених із СПОН.

Результати дослідження використовуються у роботі неонатальних стаціонарів міст Кіровограда, Полтави, Івано-Франківська, Харкова, Дніпропетровська, Кременчука, у навчальному процесі Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет», Харківської державної медичної академії післядипломної освіти та Державного закладу освіти «Білоруська медична академія післядипломної освіти» (м. Мінськ, Білорусь).

Особистий внесок здобувача. Автору належить ідея і розробка основних напрямів дослідження. Автором самостійно проведені пошук, вивчення, узагальнення даних вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми СПОН, визначені мета і завдання дослідження, разом із науковими консультантами розроблений його дизайн, проведені організаційні заходи, самостійно виконані основні розділи роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації, написаний текст дисертаційної роботи.

74% оприлюднень результатів наукової роботи у вигляді друкованих праць, патентів, авторського наукового твору, доповідей на наукових форумах здійснені автором одноосібно.

Особисто здобувачем розроблені анкети для реєстрації даних, використаних у дослідженні, сформовані і проаналізовані вибірки інформації із медичної документації, проведена більшість клінічних спостережень і забір лабораторного матеріалу. Автор брав участь у проведенні лабораторних та інструментальних досліджень.

Автором здійснена більша частина статистичного оброблення результатів клінічних та лабораторних досліджень із застосуванням сучасних статистичних та графічних комп'ютерних програм.

Автором особисто визначені морфологічні, клінічні, цитоенергетичні, імуногенетичні ланки формування СПОН у новонароджених, розроблені і за участю автора впроваджені заходи підвищення ефективності діагностики і ІТ даного синдрому.

Автор був керівником науково-дослідної роботи, в межах якої виконана дисертаційна робота, відповідальним виконавцем договорів про наукову співпрацю з іншими установами в межах виконання дослідження.

Набір клінічного матеріалу проводився на базі Полтавських обласної та міської дитячих клінічних лікарень, Кременчуцької міської дитячої лікарні, Полтавського клінічного та Кременчуцького міських пологових будинків. Забір гістологічного матеріалу проводився в Полтавському обласному патологоанатомічному бюро. Імуно-генетичні і морфологічні дослідження виконані на базі науково-дослідного інституту генетичних і імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики, кафедр гістології, цитології та ембріології і патоморфології Вищого державного навчального закладу України «Українська

медична стоматологічна академія». Під час роботи проводилося комплексування з Вищим навчальним закладом Укоопспілки «Полтавський університет економіки і торгівлі» та ТОВ «Б.А.Т. – БіоАналітичні Технології» (м. Харків).

Повнота оприлюднення та апробації результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені на таких наукових форумах:

- наукових конгресах: IV Конгресі неонатологів України „Актуальні питання неонатології” (м. Київ, 2006), IV (м. Донецьк, 2004) та V (м. Київ, 2008) Національних Конгресах анестезіологів України, XI (м. Полтава, 2006) та XII (м. Івано-Франківськ, 2008) Конгресах світової федерації українських лікарських товариств, V (м. Москва, Росія, 2009) та VI (м. Москва, Росія, 2011) Російських Конгресах «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: Михельсоновские чтения», I Конгресі анестезіологів України і Росії (м. Судак, 2010);
- науково-практичних конференціях: Всеукраїнській конференції «Досягнення сучасної анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Вінниця, 2006), Всеукраїнських конференціях II (м. Полтава, 2006), III (м. Полтава, 2007) та VII (м. Полтава, 2013) «Скліфосовські читання», обласній конференції «Стан і перспективи дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Полтава, 2006), Всеукраїнській конференції з нагоди 115-річчя заснування кафедри педіатрії Харківського державного медичного університету (м. Харків, 2007), щорічних Всеукраїнських конференціях «Медична наука» (м. Полтава, 2008, 2009), Білоруській республіканській конференції «Интенсивная терапия полиорганной недостаточности» (м. Мінськ, Білорусь, 2009), Всеукраїнській конференції «Прикладні аспекти морфології» (м. Івано-Франківськ, 2010), Всеукраїнській конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Дніпропетровськ, 2011), Всеукраїнській конференції «Актуальні проблеми сучасної морфології» (м. Полтава, 2011).

Публікації. Матеріали дисертації відображені в 46 наукових працях, з яких 26 статей (25 – у фахових періодичних виданнях України, 1 – у виданні США; 21 стаття опублікована одноосібно), 4 деклараційних патенти України на корисну модель, 13 тез доповідей у матеріалах наукових форумів України, Росії, Білорусі, 1 свідоцтво про авторське право на науковий твір, 1 галузеве нововведення, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 345 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 8 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 51 рисунком (із них 14 – фотографії), 37 таблицями. Список літератури займає 61 сторінку і включає 539 джерел, з яких 399 викладені кирилицею, 140 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Організація дослідження проводилась відповідно до вимог Гельсінської декларації щодо етичних принципів медичних досліджень, будувалася за покроковим принципом і включала три етапи:

- I етап (клініко-морфологічних досліджень) передбачав одномоментний описовий констатуючий аналіз протоколів розтинів новонароджених та результатів морфологічних досліджень для визначення характеру органних уражень із подальшим розподілом за характером основного захворювання (наслідки ГІУ, ПІ) і клініко-морфологічне зіставлення за даними медичної документації неонатальних стаціонарів для визначення діагностичних критеріїв СПОН залежно від наявності морфологічного субстрату ураження;
- II етап (ретроспективного аналізу) передбачав повздовжній ретроспективний рандомізований (за фактом наявності чи відсутності СПОН) аналіз медичної документації новонароджених неонатальних ВІТ і їх матерів для визначення факторів ризику, фонових чинників, маркерів та особливостей клінічного перебігу СПОН у новонароджених;
- III етап (клініко-лабораторних досліджень) передбачав повздовжній проспективний рандомізований (за фактом наявності чи відсутності СПОН) аналіз результатів клінічних біохімічних, імунологічних, генетичних досліджень для визначення патогенетичних ланок розвитку СПОН у новонароджених, розроблення, впровадження і оцінювання ефективності патогенетично обґрунтованої тактики оптимізації ІТ даного синдрому.

Структурно-логічна схема організації дослідження наведена на рис. 1.

Критеріями включення до дослідження були: вік новонароджених від 0 до 28 діб, наявність на момент дослідження станів, які відповідно до міжнародної класифікації хвороб Х перегляду належать до рубрик Р00-Р96 «Окремі стани, що виникають в перинатальному періоді», а саме:

- наслідки перинатальних ГІУ (внутрішньоутробна гіпоксія (Р20 «Внутрішньоутробна гіпоксія»), асфіксія при народженні (Р21 «Асфіксія при родах»), постгіпоксична кардіоміопатія (Р29.4 «Минуша ішемія міокарду у новонародженого»), виразково-некротичний ентероколіт (Р77 «Некротизуючий ентероколіт у плода і новонародженого»));
- III (вроджені пневмонії (рубрика Р23 «Вроджена пневмонія»), сепсис новонародженого (рубрика Р36 «Бактеріальний сепсис новонародженого»), інші інфекційні захворювання рубрик Р35-Р39 «Інфекційні хвороби, які специфічні для перинатального періоду»).

Критеріями виключення з дослідження були: вік новонароджених старше від 28 діб, проведені порожнинні оперативні втручання з приводу хірургічної патології, наявність гемодинамічно значимих вад серця і гемолітичної хвороби новонароджених.

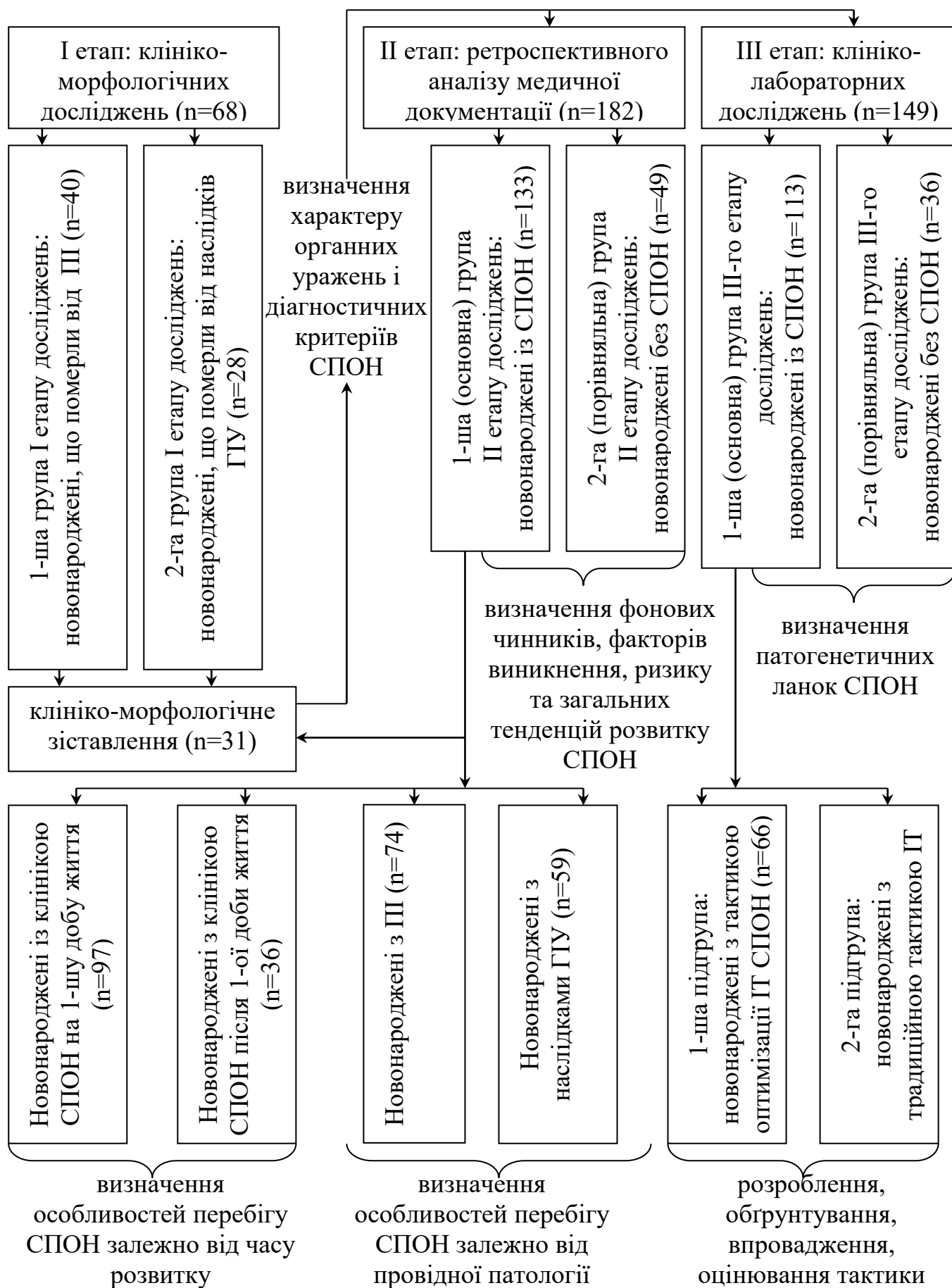


Рис. 1. Структурно-логічна схема організації дослідження

Усього в роботі був проаналізований 81 параметр даних 399 одиниць медичної документації за 368 клінічними випадками (в 31 випадку на етапі клініко-морфологічного зіставлення аналізувалась медична документація ВІТ і протоколи розтинів одних і тих самих новонароджених).

Створити системне уявлення про формування, розвиток СПОН у новонароджених, удосконалити систему діагностики і розробити тактику оптимізації ІТ на різних рівнях біологічної організації дозволили такі дослідження:

- 1) на генетичному рівні – аналіз експресії і поліморфізму гену TLR-2;
- 2) на біохімічному рівні – аналіз стану клітинного енергозабезпечення за вмістом МК, ПВК, активністю СДГ, аналіз змін цитокінів за вмістом ІФН- α та ІЛ-1 β ;
- 3) на клітинному рівні – аналіз структур скелетних м'язів методом електронної мікроскопії; аналіз фенотипу лімфоцитів за експресією CD4⁺, CD8⁺ CD95⁺;
- 4) на тканинному рівні – аналіз морфологічних змін в тканинах головного мозку, легень, міокарда, печінки, нирок, тимуса, селезінки, ШКТ, плаценти методом світлової мікроскопії;
- 5) на органному і системному рівнях – аналіз ознак недостатності органів і систем;
- 6) на організменному рівні – визначення фонових чинників, факторів виникнення, ризику розвитку та особливостей перебігу СПОН у новонароджених за даними анамнезу, клінічного спостереження, клініко-морфологічного зіставлення;
- 7) на популяційному рівні – визначення статистичного ризику популяційної реалізації поліморфізму і порушення експресії гену TLR-2 як генетичних детермінант формування СПОН у новонароджених.

На I-му етапі досліджень були проаналізовані протоколи розтинів (форма №013-У) 68 померлих новонароджених: у 61 випадку безпосередньо аналізувався консервований трупний гістологічний матеріал головного мозку, легень, серця, печінки, селезінки, нирок, тимуса, ШКТ, плаценти. Для візуалізації препаратів використовували прямий світловий мікроскоп Olympus C 3040-ADU (Olympus, Японія).

У подальшому результати патоморфологічних досліджень були зіставлені з клінічними даними історій розвитку новонародженого (ф-097/о) чи медичних карт стаціонарного хворого (ф-003/о) померлих новонароджених (n=31). Також проводили електронно-мікроскопічне дослідження тканини скелетних м'язів (n=20) за допомогою електронного мікроскопа МБР-100. Оцінювали форму і структуру органел міосимпласту і міосателітоциту, констатували наявність мітохондріальних субсарколемальних скупчень у міосимпласті, вакуолізацію міжфібрилярних проміжків. Кількість змін під час морфологічних досліджень підраховували серед 100 об'єктів у полях зору (Автандилов Г.Г., 1984).

На II-му етапі були визначені фонові чинники, фактори виникнення, прогностичні ознаки ризику та клінічний перебіг СПОН за даними історії розвитку

новонародженого (ф-097/о) та медичних карт стаціонарного хворого (ф-003/о) 182 пацієнти неонатальних ВІТ. Пацієнти були розподілені за фактом наявності СПОН: 1-шу (основну) групу II-го етапу досліджень склали новонароджені із ознаками цього синдрому (n=133), 2-гу (порівняльну) групу – новонароджені без нього (n=49).

На III етапі клініко-лабораторних досліджень було обстежено 149 новонароджених – пацієнтів неонатальних стаціонарів. Новонароджені були розподілені залежно від наявності СПОН і потреби в проведенні ІТ: до 1-ої (основної групи) (n=113) увійшли новонароджені з ознаками СПОН, яким проводилася ІТ, до 2-ої групи (групи порівняння) (n=36) увійшли новонароджені, які не мали ознак цього синдрому і не потребували ІТ. В 1-ій групі дослідження проводились в динаміці залежно від тактики лікування: 47 новонароджених отримували традиційну терапію, 66 новонародженим додатково відповідно до рекомендацій виробників на період до 5 діб були призначені препарати сукцинату натрію (реамберин, «ПОЛІСАН», Росія) і ІФН- α (лаферобіон, «БІОФАРМА», Україна). Для інгаляційного введення ІФН- α використовували інгалятор-небулайзер. При проведенні ШВЛ його під'єднували до дихального контуру респіратору за допомогою T-подібного перехідника авторської конструкції, якій дозволяє переміщення аерозолу безпосередньо в напрямку пацієнта разом із дихальною сумішшю без розгерметизації дихального контуру.

Визначення концентрації МК крові проводили методом за реакцією з параоксидифенілом. Концентрацію ПВК крові визначали модифікованим методом Умбрайта (Камышников В.С., 2009). Активність СДГ крові визначали за допомогою оптичного тесту з використанням принципу методу Севела–Товарека (Герхардт Ф. и соавт., 1984; Меньшиков В.В. и соавт., 1987). Для аналізу вищевказаних показників використовували аналізатор-фотометр біохімічний «Slim» («SEAC RADIM Companu», Італія). Аналіз складу лейкоцитарного ростка периферичної крові визначали в клінічних лабораторіях тих лікувальних закладів, у яких перебували обстежені новонароджені. Дослідження проводилось уніфікованим методом морфологічного аналізу формених елементів крові (Камышников В.С., 2009). Експресію CD4⁺, CD8⁺ та CD95⁺ визначали методом проточної цитофлюориметрії з використанням апарату EPIC XL-MCL («Beckman Coulter», США) із застосуванням моноклональних антитіл, мічених флюорисцеїнізотіоціанатом («Сорбент», Росія) (Хант С. и соавт., 1990; Пинегин Б.В., 2002). Концентрацію ІЛ-1 β і ІФН- α в крові новонароджених визначали імуноферментним методом на аналізаторі StatFax-303 («Awareness Technology Inc.», США) за допомогою відповідних тест-систем («Цитокин», Росія). Поліморфізм TLR-2 визначали виділенням геному ДНК з цільної крові за допомогою комплекту для екстракції нуклеїнових кислот («ЛітТех», Росія) і ампліфікацією поліморфної ділянки Arg753Gln гену TLR-2 полімеразною ланцюговою реакцією на ампліфікаторі “Терцик” («ДНК-Технология», Росія) з подальшим рестрикційним аналізом за допомогою ендонуклеази рестрикції Pst I («СибЭнзим», Росія), виявленням продуктів розщеплювання поліморфної ділянки гену за допомогою електрофорезу і візуалізацією її в ультрафіолетовому світлі. Рівень експресії гену TLR-2 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції,

зворотною транскрипцією з використанням комплекту реагентів «РИБО-золь-В» («AmpliSens», Росія) у присутності барвника SYBR Green I. В якості еферентного гену використовували ген β -актину.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням пакету комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2003 та Statistica 6,0. Вибір і методика статистичного аналізу ґрунтувалися на рекомендаціях Кабатова Ю.Ф. (1976), Лапача С.Н. и соавт. (2000), Власова В.В. (2001), Ребрової О.Ю. (2002), Мінцера О.П. (2003), Флетчера Р. и соавт. (2004), Банержи А. (2007). При описі результатів дослідження вказували кількість спостережень (n), використовували обчислення середнього арифметичного (M), помилки репрезентативності (m), медіани (Me) і кватильного розмаху (50L, 50U). Порівняння двох груп за якісними показниками проводили обчисленням критерію відповідності χ^2 Пірсона, порівняння за кількісними показниками здійснювали обчисленням критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні (U) з попереднім розрахунком суми рангів (Σr). Встановлення кореляційних зв'язків між явищами здійснювали за допомогою коефіцієнту кореляції (R) Спірмена. При створенні діагностичної моделі СПОН орієнтувались на показники чутливості і специфічності певної клінічної ознаки, яку зіставляли із наявністю морфологічного субстрату як «золотого стандарту» ушкодження органу чи системи. При розробленні прогностичної моделі розвитку СПОН у новонароджених в умовах ІТ був використаний логістичний нелінійний регресійний аналіз. При екстраполяції даних щодо поліморфізму і рівня експресії гену TLR-2 для визначення популяційного ризику їх реалізації була використана методика нормування інтенсивних показників (НІП) за Шиганом Е. Н. (1986). При статистичному обробленні даних за рівень безпомилкового прогнозу вважали $P \geq 0,95$ і, відповідно, за рівень імовірності помилки – $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. На I етапі дослідження було встановлено, що морфологічні зміни в органах і системах у померлих новонароджених свідчили про наявність поліорганних уражень переважно з типовими проявами. В різних органах і системах спостерігались зміни, які були наслідками єдиних механізмів розвитку структурних порушень і, відповідно до літературних даних (Пальцева М.А. и соавт., 2002; Цинзерлинг В.А., 2002; Добрянський Д.О., 2002; Рыбакова М.Г. и соавт., 2005) свідчили про наступне:

- периваскулярний набряк, парез та повнокрів'я судин, пропотівання рідини в порожнині альвеол є ознаками тривалого вмирання;
- наявність крововиливів є свідченням тяжкої тканинної гіпоксії і порушенням внаслідок цього системи гемостазу;
- поява ознак некрозу тканин і його еквівалентів у вигляді інфарктів, спонгіозу, маляції, утворення детриту з подальшим заміщенням сполучною тканиною, аналогом чого може виступати гліоз, фіброзне розширення просторів Діссе, порушення структури еластичних тканин, зокрема – каркасу альвеол, яке проявляється у вигляді а- та дистелектазів, є ознаками незворотних процесів в структурно-функціональній організації тканин;

- десквамація епітелію (бронхіального, кишкового, ниркових каналців) свідчить про альтерацію епітеліальних тканин;
- дегенеративні зміни в плаценті є ознакою плацентарної недостатності і свідчать про внутрішньоутробну дію ушкоджувальних факторів;
- наявність різних видів паренхіматозної дистрофії (в т.ч – балонної і жирової, які вважаються незворотними), є свідченням підвищення колоїдно-осмотичного тиску з внутрішньоклітинною гіпергідратацією внаслідок порушення білкового, ліпідного, кальцієвого обмінів, синтетичної функції клітин.

У новонароджених, які померли від наслідків ГІУ, порівняно із новонародженими, які померли від ПІ, були більш виражені процеси альтерації. Так, при дослідженні тканин головного мозку у перших із 100 клітин в полі зору в стані дистрофії таких клітин знаходилось в 1,34 рази більше, що становило $45,83 \pm 3,67$ клітин ($n=24$), у останніх – $33,50 \pm 3,18$ клітин ($n=12$) ($p=0,03$). У новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, дистрофічні зміни в десквамованих бронхіальних епітеліоцитах спостерігались у середньому в 1,71 рази більше – в $45,92 \pm 3,72$ клітинах, а у новонароджених, померлих від наслідків ПІ – у $26,89 \pm 1,53$ клітини ($p=0,003$). В міокарді новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, в 1,25 рази частіше ($100 \pm 0\%$; $n=26$), ніж у новонароджених, померлих від ПІ, ($80,0 \pm 6,76\%$; $n=28$), були констатовані зони підвищеної гідратації ($p=0,04$). У новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, $38,72 \pm 1,94$ печінкових клітин знаходилося в стані гідропічної дистрофії аж до стадії балонної дистрофії, а у новонароджених, померлих від ПІ, – $31,74 \pm 1,62$ клітин ($p=0,01$), що було в 1,23 рази менше. Також у новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, в десквамованих епітеліоцитах ниркових каналців в 1,55 рази переважали ознаки початкових стадій колікваційного некрозу з явищами каріо- і плазмолізісу – в середньому $35,22 \pm 1,88\%$ випадків проти $22,78 \pm 1,85\%$ випадків у новонароджених, померлих від ПІ ($p < 0,001$). У плаценті матерів новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, дистрофічні явища спостерігались у 8,0 разів частіше ніж в групі новонароджених, померлих від ПІ, ($12,50 \pm 11,69\%$ випадків проти $100 \pm 0\%$ випадків відповідно). Це свідчить про тривалі, більш давні патологічні зміни в клітинах, які ймовірно були спричиненими антенатальними чинниками, що призвели до гіпоксії плоду.

У новонароджених, померлих від ПІ, була в 3,9 разів більшою частота лейкоцитарної інфільтрації тканин: в 21 випадку ($60,0 \pm 8,28\%$), в той час, як у новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, – в 4 випадках ($15,38 \pm 7,07\%$) ($p=0,02$). У тканині головного мозку новонароджених, померлих від ПІ, лейкоцитарна інфільтрація спостерігалася в 7 випадках ($20,0 \pm 6,67\%$), чого жодного разу не було відмічено у новонароджених, померлих від наслідків ГІУ ($p=0,04$).

У всіх новонароджених були виражені зміни в органах імуногенезу. Головним проявом морфологічних змін тимусу була його акцидентальна трансформація, яка полягала у колабуванні тимічних часточок за рахунок зменшення лімфоцитів коркової зони. Такі зміни спостерігались в $90,74 \pm 3,94\%$, з яких $74,10 \pm 5,96\%$ склали випадки акцидентальної трансформації тимусу 3-5 ст., що вважаються аналогом

атрофічних процесів у за грудинній залозі (Зуева Л.П., 2004; Sinițina L., 2007). У новонароджених, померлих від ПІ, акцидентальна трансформація тимусу 3-5-го ступенів зустрічалася в 1,59 разів частіше – в 27 випадках (90,0±5,48%), а у новонароджених, померлих від наслідків ГІУ, – в 13 випадках (56,52±10,34%) (p=0,013). Ці процеси свідчать про системність і більшу виразність запальних реакцій у новонароджених із ПІ. Головним проявом морфологічних змін у селезінці була висока частота редукції її пульпи за рахунок лімфоцитарного збіднення.

Зважаючи на ініціацію критичними станами мікроциркуляторно-мітохондріальної дисфункції (Мосенцев Н.П. и соавт., 2008; Нестеренко А.Н., 2008), поліорганність клінічних проявів при мітохондріальних ушкодженнях (Поздняков О.М. и соавт., 2007) і наявність у померлих новонароджених, паренхіматозних диспротейнозів, які опосередковано підтверджують можливість мітохондріальних порушень, у 20 новонароджених, померлих на етапі ІТ, були досліджені ультраструктурні зміни в тканині скелетних м'язів, яка має одну з найбільших в організмі кількість мітохондрій. Аналіз електронограм скелетних м'язів новонароджених, померлих на етапі ІТ, свідчив про виражені морфологічні зміни в їх ультраструктурі. Спостерігались:

- зміна форми ядра і конденсація хроматину (в 42,35±2,19 ядрах на 100 ядер у полі зору), що свідчило про інактивацію транскрипції (Фільченков О.О. та співав., 2006);
- зміна форми клітин, конденсація цитоплазми в 23,15±3,36 клітинах на 100 міосателітоцитів у полі зору, що є ознакою порушення клітинного трансмембранного обміну, підтвердженням чого є поява міжфібрилярної вакуолізації (Пальцева М.А. и соавт., 2002);
- зміна форми, розмірів, дезорганізація кріст, субсарколемальні скупчення мітохондрій, що є патогномонічним для порушення мітохондріальної функції (Сухоруков В.С., 2000; Иллариошкин С.Н., 2007);
- ознаки апоптозу в 23,15±3,36 клітин на 100 клітин у полі зору у вигляді порушення цілісності клітинних мембран, конденсація та вакуолізація цитоплазми, конденсація хроматину, фрагментація ядра (Левицкая А.Б. и соавт., 2005; Фільченков О.О. та співав., 2006). Цей шлях клітинної загибелі в 2,34 рази активніше реалізується у новонароджених, померлих від ПІ, де середнє значення таких клітин склало 31,18±4,75 проти 13,33±1,83 клітин у новонароджених, померлих від наслідків ГІУ (p=0,01).

Отримані результати патоморфологічних досліджень дали можливість розробити концепцію морфологічного субстрату формування СПОН у новонароджених, яка містила такі дефініції:

- СПОН є ураженням різних органів і систем організму в наслідок дії єдиного патогенетичного механізму;
- основою недостатності будь-якого органа чи системи є патоморфологічні зміни на рівні органел, клітин та тканин, що призводять до порушення їх функції;

- наявність клінічного порушення функцій декількох органів та систем без наявності морфологічного субстрату слід вважати не поліорганною, а поліфункціональною недостатністю;
- наявність поліфункціональної недостатності вимагає симптоматичної терапії, спрямованої на заміщення втрачених функцій, наявність СПОН потребує пошуків шляхів патогенетичної терапії, спрямованої на призупинення альтерації і відновлення структури органів і систем;
- дослідження характеру морфологічних змін внутрішніх органів дозволяє визначити патогенетичні ланки формування СПОН;
- для прижиттєвої діагностики СПОН мають використовуватися ті клінічні критерії, які співвідносяться з наявністю патоморфологічних змін в органах і системах;
- у новонароджених механізми формування СПОН можуть ініціюватися внутрішньоутробно, що формує наявність даного синдрому уже на момент народження.

Беручи за основу концепцію морфологічного субстрату СПОН, була удосконалена система діагностики даного синдрому. Для цього використовувались клінічні критерії, які були запозичені з неонатальних діагностичних систем, розроблених раніше іншими авторами (Суліма О.Г., 2004; Morecroft I.A. at al., 1994; Shah P. at al., 2004). У 31 новонародженого, померлого на етапі ІТ, констатувалась прижиттєва наявність клінічних даних, які свідчили про порушення функції тієї чи іншої системи життєзабезпечення і проводилось їх зіставлення з наявністю морфологічного субстрату ураження цієї ж системи, що було обрано за так званий золотий стандарт порівняння. Крім того, враховуючи наявність морфологічних змін в органах лімфопоезу, додатково був розроблений клінічний критерій недостатності імунної системи. Статистичне зіставлення показників периферичної крові із наявністю морфологічних змін в органах імуногенезу продемонструвало значимі корелятивні зв'язки між рівнем лімфоцитів і наявністю морфологічних змін у селезінці, яка є кінцевим органом їх дозрівання ($R=-0,45$; $p=0,01$), та між рівнем лімфоцитів і незрілих нейтрофілів ($R=-0,51$; $p=0,01$), що можна пояснити як відносною зміною рівня останніх за рахунок зниження лімфоцитів, так і формуванням ССЗВ. Тому середні значення зниження відносного рівня лімфоцитів від 30,5% і підвищення відносного рівня незрілих нейтрофілів від 12,0% були обрані маркерами недостатності імунної системи.

У подальшому при розрахуванні операційних характеристик діагностичних тестів стосовно наявності морфологічних змін у системах життєзабезпечення були визначені критерії наявності СПОН у новонароджених (табл.1).

Відповідно до рекомендацій Власова В.В. (2001), Флетчера Р. и соавт. (2004) відбирались критерії, показники специфічності яких дорівнювали чи були більшими за 0,5.

Показники специфічності клінічних ознак порушень органів і систем життєзабезпечення, які співвідносяться із морфологічним субстратом

Показник	Кількість спостережень	Специфічність
Інотропна підтримка	31	0,50
Ішемія міокарду на електрокардіограмі	31	1,0
Гіпотензія з інотропною підтримкою протягом 24 годин	31	0,75
Артеріальний тиск середній < 45 мм.рт.ст. (у передчасно народжених < 40 мм. рт. ст.)	31	0,60
Порушення серцевого ритму	31	0,80
ЧСС < 80 або > 180 за хв.		0,40
Частка кисню у дихальній суміші > 0,4 для підтримки PaO ₂ > 50 мм. рт. ст.	7	1,0
Частота дихальних рухів > 40 за хв.	31	0,50
ШВЛ з часткою кисню у дихальній суміші > 0,4 протягом більше ніж 4 год. після народження	31	1,0
Частота дихальних рухів < 35 і > 80 за хв.	31	0,67
Набряк мозку з м'язовою гіпотонією, гіпоксичною комою, розходженням швів черепа	31	0,50
Судоми	31	1,0
Відсутність фотореакції	31	0,50
Гемоглобін < 150 г/л (з 4-ї доби - <100,0 г/л)	31	0,86
Гематокрит < 40% (з 2-го тижня - <30 %)	31	0,71
Тромбоцити < 150x10 ⁹ /л	31	0,71
Початок згортання крові > 5 хв.	31	1,0
Діурез < 1 мл/кг/год.	31	0,80
Добова прибавка маси тіла > 100 г/добу	31	0,80
Діурез < 1 мл/кг/год. протягом більше ніж 24 год. і креатинін крові > 100 мкмоль/л	31	1,0
Креатинін крові > 125 мкмоль/л	31	1,0
Сечовина крові > 10 ммоль/л	31	0,40
Стаз у шлунку від 1,5 мл/год., відсутність перистальтики і стулу	31	0,57
Білірубін крові > 103 мкмоль/л	31	1,0
Аланінамінотрансфераза крові > 100 МО/л	31	0,75
Аспартатамінотрансераза крові > 100,0 МО/л	31	0,75
Підшкірна склерема	31	0,59
Лімфоцити крові ≤ 30,5%, незрілі нейтрофіли крові ≥12,0%	24	0,87

Оскільки деякі з наведених діагностичних критеріїв, запозичених з різних діагностичних систем, фактично дублюються й інколи не містять чіткої діагностичної інформації, отримані дані були адаптовані для практичного використання і застосовані на подальших етапах дослідження. Ця система діагностики наведена в розділі практичних рекомендацій. За наявності СПОН вважали ознаки одночасної недостатності 2 і більше органів і систем (Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В., 2001; Александрович Ю.С. и др., 2008; Janola J. et al., 2008). При оцінюванні ефективності удосконаленої діагностичної системи було встановлено, що вона в 1,20 рази ефективніша від системи Morecroft I.A. et al. ($p=0,04$) і в 1,41 рази ефективніша від системи Shah P. et al. ($p=0,004$).

На II етапі дослідження було встановлено, що новонароджені з СПОН, порівняно із новонародженими без цього синдрому, мали достовірно нижчі терміни гестації ($35,68 \pm 0,35$ проти $38,02 \pm 0,49$ тижнів; $p < 0,001$), масу тіла при народженні ($2603,32 \pm 76,16$ проти $2991,02 \pm 125,57$ г; $p=0,02$), оцінку за шкалою Апгар на 1-й ($5,04 \pm 0,16$ проти $5,79 \pm 0,23$ балів; $p=0,02$) та 5-й хв. життя ($5,93 \pm 0,14$ проти $6,94 \pm 0,16$ балів; $p < 0,001$), більшу тяжкість стану за показниками шкали неонатальної терапевтичної інтервенції (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) ($23,38 \pm 0,58$ проти $16,35 \pm 0,79$ балів; $p < 0,001$). Кореляційний аналіз продемонстрував стійкий прямий зв'язок між наявністю СПОН і ПІ ($R=0,18$; $p=0,01$).

Аналіз обсягу і характеру первинних реанімаційних заходів показав, що у 26 ($96,30 \pm 3,63\%$) із 27 задокументованих випадків медикаментозної терапії в пологовій залі була використана інфузія фізіологічного розчину, в той час, як у новонароджених без цього синдрому – в 8,19 рази рідше, тобто в 4 із 34 випадків ($11,76 \pm 5,51\%$) ($p < 0,001$).

У новонароджених із СПОН порівняно із дітьми без цього синдрому був довший термін перебування у ВІТ: у перших він склав $11,43 \pm 0,60$ дні, у других – $8,94 \pm 0,69$ дні ($p=0,049$). Крім того, був виявлений прямий кореляційний зв'язок між фактом розвитку СПОН і терміном перебування у ВІТ ($R=0,15$; $p=0,05$). Летальність при СПОН не залежала ні від основного чинника розвитку захворювання, ні від часу розвитку СПОН і становила в середньому $24,81 \pm 4,06\%$ проти $0,02 \pm 0,2\%$ в групі без цього синдрому ($p=0,001$). У новонароджених із СПОН в 84-ох із 86-ти випадків ($97,67 \pm 1,63\%$) спостерігалась затримка використання ентерального шляху харчування від моменту народження, у новонароджених без СПОН цей факт був відмічений в 4-ох із 25-ти випадків ($16,00 \pm 7,33\%$) ($p=0,02$).

Ентеральне харчування у новонароджених із СПОН було відсутнє в середньому протягом $2,41 \pm 1,16$ діб, у новонароджених без цього синдрому – протягом $0,25 \pm 0,12$ діб ($p=0,001$). На етапі післяпологової ІТ новонародженим із СПОН частіше були застосовані антибактеріальні препарати, розчини глюкози, сірчанокисла магnezія, глюкокортикостероїди, симпатоміметичні та вазопресорні засоби, блокатори ниркової реабсорбції, агоністи ГАМК-рецепторів, антиагреганти, антикоагулянти, атарактичні засоби, плазма крові та еритроцитарна маса.

Новонародженим із СПОН було призначено в середньому $9,58 \pm 0,29$ груп лікарських засобів, новонародженим без СПОН – $6,04 \pm 0,46$ ($p < 0,001$).

Частота верифікації патогенної і умовно-патогенної мікрофлори із мікробіоценозних локусів у всіх новонароджених була однаковою не залежно від наявності СПОН, однак індекс співвідношення використання пристроїв (Device Utilization Ratio, DUR-індекс), який відображає ризик реалізації госпітальної інфекції у новонароджених із СПОН був вищим, ніж у новонароджених без цього синдрому і склав $1,66 \pm 0,08$ ум. од. проти $0,72 \pm 0,10$ ум. од. ($p < 0,001$). Також новонародженим із СПОН була призначена достовірно більша кількість груп антибактеріальних препаратів, що в середньому становило $2,78 \pm 0,14$ групи антибактеріальних препаратів, а у новонароджених без СПОН – $1,82 \pm 0,19$ групи цих препаратів ($p < 0,001$). Була констатована пряма кореляція між фактом розвитку СПОН і DUR-індексом ($R = 0,43$; $p < 0,001$) та фактом розвитку СПОН і кількістю призначених груп антибактеріальних препаратів ($R = 0,28$; $p < 0,001$), що свідчить про залежність розвитку цього синдрому від реалізації нозокоміальної інфекції. Характер киснево-респіраторної терапії у новонароджених із СПОН був агресивнішим. Про це свідчить пряма кореляційна залежність між його розвитком і проведенням ШВЛ ($R = 0,30$; $p < 0,001$) і зворотна залежність із проведенням маскової кисневої терапії ($R = -0,24$; $p = 0,001$). На основі отриманих даних про фактори ризику, фонові чинники і маркери формування СПОН була побудована логістична модель прогнозування ризику розвитку цього синдрому у новонароджених, яка наведена в розділі практичних рекомендацій.

У новонароджених із СПОН, порівняно із новонародженими без такого синдрому достовірно частіше реєструвались клінічні ознаки шоку ($88,72 \pm 2,74\%$ проти $55,1 \pm 7,53\%$; $p < 0,001$) та сепсису ($64,66 \pm 4,15\%$ проти $46,94 \pm 6,98\%$; $p = 0,05$), натомість частота розвитку симптомів ССЗВ не відрізнялась в обох групах. Час констатації клінічних ознак у групі новонароджених із СПОН становив для ССЗВ – $2,42 \pm 0,26$ доби життя, для шоку – $2,08 \pm 0,27$ доби життя, для сепсису – $2,53 \pm 0,27$ доби життя. Час констатації аналогічних клінічних проявів у новонароджених без СПОН становив для ССЗВ – $3,38 \pm 0,73$ доби життя ($p = 0,64$), для шоку – $1,61 \pm 0,40$ доби життя ($p = 0,001$), сепсису – для $2,06 \pm 0,48$ доби життя ($p = 0,11$). Такі дані свідчать, що ССЗВ є універсальною реакцією для пацієнтів неонатальної ІТ, прояви ознак шоку у новонароджених без СПОН і їх більш ранній розвиток можуть бути розцінені як минуші явища, пов'язані з постнатальною компенсацією і ранньою післяпологовою адаптацією до позаутробних умов існування.

При аналізі особливостей клінічних проявів ССЗВ, сепсису і шоку при СПОН залежно від основного патологічного чинника було встановлено, що виникнення проявів ССЗВ і сепсису у новонароджених із наслідками ГІУ можуть бути пов'язані із приєднанням госпітальної інфекції. Про це свідчать результати кореляційного аналізу, де кількість днів із моменту народження до реєстрації інфікування була прямо пропорційній даній патології ($R = 0,24$; $p = 0,016$). Про це ж свідчить і порівняльний аналіз, який продемонстрував, що у новонароджених із наслідками ГІУ цей термін був у 1,59 рази вищим і становив у середньому $5,81 \pm 0,66$ добу життя, а у новонароджених із наслідками ПІ – $3,66 \pm 0,42$ добу життя ($p = 0,017$). При цьому була встановлена пряма кореляційна залежність між днями з моменту

народження до реєстрації інфікування, днями перебування у ВІТ ($R=0,39$; $p<0,0001$) і розвитком клініки сепсису ($R=0,30$; $p=0,002$). Тобто, більш тривале перебування в умовах ІТ через контамінацію агресивною флорою цих відділень сприяла формуванню септичного процесу.

Дослідження особливостей розвитку СПОН у новонароджених залежно від термінів його початку показало, що частота реєстрації клінічних ознак шоку в обох групах статистично різнилась у бік переважання частоти появи його клінічних проявів у новонароджених, які мали СПОН на 1-у добу життя (первинний СПОН). У них ознаки шоку зустрічалися в 92 випадках ($94,85\pm 2,25\%$) проти 25 випадків ($69,44\pm 8,66\%$) у новонароджених із клінікою СПОН після першої доби життя (вторинний СПОН) ($p<0,001$). Також було встановлено, що при первинному СПОН ознаки ССЗВ виникали на $1,50\pm 0,14$ добу життя, шоку – на $1,10\pm 0,03$ добу життя, сепсису – на $2,35\pm 0,34$ добу життя. При вторинному СПОН ознаки ССЗВ виникали на $6,17\pm 0,78$ добу життя ($p<0,001$), шоку – на $7,0\pm 0,92$ добу життя ($p<0,001$), сепсису – на $7,96\pm 0,85$ добу життя ($p<0,001$). У новонароджених із вторинним СПОН в 1,39 рази частіше було констатоване бактеріальне обсіменіння біологічних локусів організму – в $100\pm 0\%$ випадків ($n=36$), а у новонароджених з первинним СПОН - в $72,16\pm 8,31\%$ випадків ($n=70$) ($p<0,001$). У новонароджених з первинним СПОН спостерігалась достовірно більша кількість одночасно уражених органів і систем ($3,72\pm 0,12$ проти $3,22\pm 0,20$; $p=0,006$), у новонароджених із вторинним СПОН був триваліший, у 1,49 рази більший, термін перебування на ліжку ІТ ($14,92\pm 0,93$ проти $10,08\pm 0,70$ ліжка-днів; $p<0,001$). Можливо, це пояснюється інтервенцією мікробної флори: були виявлені статистично достовірні прямі кореляційні зв'язки між терміном формування СПОН, DUR-індексом ($R=0,42$; $p<0,001$) і терміном реєстрації бактеріального обсіменіння ($R=0,34$; $p<0,001$). При аналізі частоти участі різних органів і систем у формуванні СПОН була констатована статистично значима різниця щодо переважного залучення в цей процес у новонароджених із первинним СПОН системи геодинаміки – в 1,09 рази (96 випадків, $100,0\pm 0\%$ проти 34 випадків, $91,67\pm 4,61\%$; $p=0,006$) і гастроінтестинальної системи – в 1,46 рази (75 випадки, $77,32\pm 2,97\%$ проти 19 випадків, $52,78\pm 8,32\%$; $p=0,006$), та системи імунітету у новонароджених із вторинним СПОН – в 1,43 рази (19 випадків $52,78\pm 8,32\%$ проти 28 випадків $28,87\pm 4,60\%$; $p=0,01$).

Типова послідовність залучення різних органів і систем до формування СПОН у новонароджених мала полісистемний початок із паралельною недостатністю на першому етапі свого розвитку чотирьох систем (гемодинамічної, дихальної, нервової, гастроінтестинальної), на другому етапі розвитку – послідовною недостатністю сечовидільної, мікроциркуляторної, гепатобіліарної систем, на третьому етапі розвитку – паралельною недостатністю імунної системи і системи гемостазу. Вона практично не залежала від характеру основного чинника розвитку захворювання, а також була притаманна первинному СПОН.

Розвиток вторинного СПОН відрізнявся від типового перебігу моносистемним початком із послідовним залученням в процес нервової і дихальної системи на першому етапі розвитку, паралельному залученні в процес гепатобіліарної системи і

системи гемостазу на другому етапі розвитку, паралельному залученні сечовидільної і гастроінтестинальної систем на третьому етапі розвитку, послідовному залученні мікроциркуляторної системи, системи гемостазу й імунної систем на четвертому етапі розвитку.

На III етапі дослідження було встановлено, що вміст МК у новонароджених із СПОН, порівняно із новонародженими без нього, був вищим у 1,47 рази і становив $0,72 \pm 0,02$ ммоль/л проти $0,49 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$). Вміст ПВК був вищим у 1,14 рази у новонароджених із СПОН і становив $0,08 \pm 0,002$ ммоль/л проти $0,07 \pm 0,005$ ммоль/л у новонароджених без такого синдрому ($p < 0,001$). Зміни метаболітів гліколізу спричинили у новонароджених із СПОН більший у 1,23 рази, порівняно із новонародженими без СПОН, зсув співвідношення МК/ПВК в бік МК. Так, у новонароджених із СПОН співвідношення МК/ПВК становило $9,03 \pm 0,36$ ум.од., а у новонароджених без СПОН – $7,34 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,001$). Такі дані є свідченням клітинного енергодефіциту. Був наявний статистично значимий зворотній зв'язок між активністю СДГ, фактом смерті пацієнта ($R = -0,33$; $p = 0,01$) та частотою ураження системи гемодинаміки ($R = -0,31$; $p = 0,04$).

У крові новонароджених із СПОН, порівняно із новонародженими без нього, були виявлені вищі в 1,90 рази значення лейкоцитів ($19,10 \pm 1,16 \times 10^9$ /л проти $10,05 \pm 0,73 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), більші в 1,40 рази показники сегментоядерних ($49,94 \pm 1,39\%$ проти $35,71 \pm 2,62\%$; $p < 0,001$) і в 3,65 рази незрілих ($11,79 \pm 0,87\%$ проти $3,25 \pm 0,52\%$; $p < 0,001$) нейтрофілів при зменшенні відносного числа лімфоцитів в 2,10 рази ($24,77 \pm 1,23\%$ проти $51,97 \pm 2,24\%$ $p < 0,001$). У групі новонароджених із СПОН рівень $CD4^+$ був в 1,43 рази нижчим, ніж серед новонароджених без цього синдрому: в основній групі цей показник склав $25,19 \pm 2,40\%$, а в групі порівняння – $35,94 \pm 2,20\%$ ($p = 0,01$). Рівень $CD8^+$ достовірно не відрізнявся в обох групах. Інтегративний показник функціонування Т-клітинної ланки імунітету – імунорегуляторний індекс, який представляє собою співвідношення $CD4^+/CD8^+$, у новонароджених із СПОН був в 1,29 рази нижчим, ніж у новонароджених без цього синдрому і становив $2,49 \pm 0,36$ ум. од. проти $3,20 \pm 0,27$ ум. од. ($p = 0,04$). При аналізі кореляційних зв'язків у всіх обстежених новонароджених обох груп був виявлений статистично значимий показник кореляції між $CD4^+$ і $CD95^+$ ($R = 0,29$; $p = 0,003$) та між $CD8^+$ і $CD95^+$ ($R = 0,39$; $p = 0,002$). При аналізі кореляційних зв'язків у новонароджених із СПОН були виявлені статистично значимі показники кореляції між $CD95^+$ і кількістю систем, залучених у формування СПОН ($R = 0,42$; $p = 0,003$); $CD95^+$ і вмістом сегментоядерних нейтрофілів периферичної крові ($R = -0,57$; $p = 0,002$); $CD95^+$ і вмістом лімфоцитів периферичної крові ($R = 0,52$; $p = 0,005$).

Вміст ІЛ-1 β в крові у обох групах достовірно не відрізнявся. Концентрація в крові ІФН- α у пацієнтів із СПОН була в 3,23 рази нижчою від пацієнтів, які не мали СПОН: в основній групі вона склала $65,89 \pm 5,72$ пкг/мл, а в групі порівняння – $213,13 \pm 16,59$ пкг/мл ($p < 0,001$). Статистичний аналіз зв'язків показав, що зниження цього цитокіну сприяло прогресуванню ССЗВ ($R = -0,39$; $p = 0,001$), розвитку ознак СПОН ($R = -0,30$; $p = 0,001$), сепсису ($R = -0,32$; $p = 0,001$), корелювало із збільшенням

агресивності застосованих методик респіраторної терапії ($R=-0,28$; $p=0,004$), оцінкою тяжкості стану пацієнтів за шкалою NTISS ($R=-0,30$; $p=0,002$).

При проведенні аналізу поліморфізму та експресії гену TLR-2, які індукують синтез прозапальних цитокінів у відповідь на появу екстернатного ліганду, у 5-ти з обстежених новонароджених був виявлений поліморфний ген GA ($8,06\pm 3,46\%$), і, відповідно у 57 – ген дикого типу GG ($91,94\pm 3,46\%$). Було встановлено, що поліморфізм гену TLR-2 серед обстежених новонароджених частіше зустрічався у осіб жіночої статі ($R=0,26$; $p=0,04$). При аналізі популяційного ризику із застосуванням методу НІП було встановлено, що ризик виявлення в популяції поліморфної ділянки GA Arg753Gln гену TLR-2 складає $11,44\pm 4,86\%$ для новонароджених із СПОН і $3,78\pm 4,38\%$ для новонароджених без цього синдрому ($p=0,04$). Частота виявлення алелі А гену TLR-2 достовірно не розрізнялася в обох групах і складала $4,65\pm 2,27\%$ ($n=86$) в основній групі і $2,63\pm 2,59\%$ ($n=38$) в групі порівняння ($p=0,60$). Отримані результати були зіставлені з літературними даними про поліморфізм і частоту виявлення мутантної алелі А гену TLR-2 в популяції жителів Полтавської області (Ізмайлова О.В. та співав., 2010), де серед 299-ти жителів Полтавської області поліморфізм гену TLR-2 типу GA і частота мутантної алелі А були виявлені в 3-ох випадках, що склало відповідно 1,0% ($n=299$) і 0,50% ($n=598$). При статистичному аналізі цих даних із наведеними вище результатами обстежених новонароджених було встановлено, що у новонароджених без СПОН частоти виявлення поліморфізму гену TLR-2 типа GA і мутантної алелі А достовірно не відрізнялися від середньопопуляційних ($p=0,11$), а у новонароджених з ознаками СПОН частоти виявлень аналогічних ознак були достовірно вищими середньопопуляційних ($p<0,001$). Подібні результати свідчать про генетичну схильність ряду новонароджених до формування виникнення СПОН. Рівень експресії гену TLR-2 по відношенню до експресії гену β -актину залежно від наявності СПОН у новонароджених був меншим в $0,43\pm 0,42$ рази, у новонароджених без СПОН – більшим у $0,72\pm 0,5$ рази; частота випадків пригнічення експресія гену TLR-2 склала для основної групи 17 випадків ($62,96\pm 9,29\%$), для групи порівняння – 8 випадків ($33,33\pm 13,6\%$) ($p=0,03$). Популяційний ризик виявлення випадків пригнічення експресії гену TLR-2 після розрахування НІП серед новонароджених із СПОН склав $82,47\pm 5,32\%$, а у новонароджених без СПОН – $23,07\pm 5,90\%$ ($p<0,001$). Встановлено, що пригнічення експресії гену TLR-2, порівняно із підвищеною чи незміненою експресією у новонароджених, в 1,56 рази збільшує кількість одночасно уражених органів і систем ($2,76\pm 0,32$ проти $1,73\pm 0,33$; $p=0,02$) і має кореляційні зв'язки із безпосереднім формуванням СПОН ($R=-0,30$; $p=0,03$); агресивністю застосованої респіраторної підтримки ($R=-0,28$; $p=0,04$); ознаками ураження імунної системи ($R=-0,34$; $p=0,01$); рівнем сегментоядерних нейтрофілів ($R=-0,35$; $p=0,01$); рівнем МК крові ($R=-0,69$; $p=0,02$). Останній факт свідчить про залежність цитоенергетичних процесів від виразності експресії гену TLR-2.

На основі виявлених у процесі дослідження патогенетичних змін, з урахуванням літературних даних (Зайчик А.Ш. и соавт., 2001; Пальцева М.А. и соавт., 2002; Кетлинский С.А и соавт., 2008; Клименко Т.М. и соавт., 2008; Кайдашев И.П., 2012; Nakao I.T. et al., 2002; Li Q. et al., 2002; Abreu M.T. et al., 2004), розвиток СПОН у новонароджених можна представити наступним чином: зниження експресії TLR-2 внаслідок депресії відповідного гену, з одного боку, не може сформувати адекватну дозозалежну прозапальну реакцію, що пригнічує активацію Т-лімоцитів і опосередковано знижує синтез імуномодулюючого цитокіну – ІФН- α , з іншого – ймовірно, шляхом депресії піруватдегідрогенази, знижує ефективність циклу Кребса, переводить енергозабезпечення клітини в анаеробний режим, сприяє накопиченню МК, яка в свою чергу сприяє альтерації клітин (рис. 2).

Ураховуючи вищенаведені ланки патогенезу СПОН, була запропонована тактика оптимізації ІТ, яка включала цитоенергетичну корекцію внутрішньовенним введенням препарату сукцинату натрію та імунну модуляцію інгаляційним введенням препарату ІФН- α . Доцільність використання інгаляційного шляху введення була зумовлена простотою, широкою резорбційною поверхнею, створенням умов для депонування препарату і поширення його лімфотропним шляхом (Фещенко Ю.И. и соавт, 2006; Лапшин В.Ф. та співав, 2007; Радциг Е.Ю., 2010).

Наприкінці спостереження у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ, рівень МК склав $0,65 \pm 0,04$ ммоль/л, а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ, – $0,75 \pm 0,03$ ммоль/л, що було меншим в 1,15 рази ($p < 0,001$).

Вміст ПВК крові у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ також був нижчим у 1,15 рази і склав $0,07 \pm 0,04$ ммоль/л, а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ, – $0,08 \pm 0,004$ ммоль/л ($p = 0,04$). Співвідношення МК/ПВК було меншим у 1,25 рази серед новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ і становило в 1-ій підгрупі $9,62 \pm 0,55$ ммоль/л, в 2-ій підгрупі – $11,98 \pm 0,59$ ммоль/л ($p = 0,01$). Звертає на себе увагу підвищення активності СДГ у новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ: в 1-ій підгрупі цей показник був вищим в 1,50 рази і склав $0,03 \pm 0,003$ ммоль/л-год, а в 2-ій підгрупі – $0,02 \pm 0,001$ ммоль/л-год ($p < 0,01$).

Спостерігалися відмінності в рівні сегментоядерних нейтрофілів крові. У новонароджених 1-ої підгрупи вони були в 1,20 рази вищими ($44,13 \pm 1,83\%$), ніж у новонароджених 2-ої підгрупи ($36,83 \pm 2,46\%$) ($p = 0,01$). Також було встановлено, що динаміка змін вмісту незрілих нейтрофілів має пряму залежність від наявності поліморфізму типу GA гену TLR-2 ($R = 0,35$; $p = 0,04$).

Оскільки персистенція в крові незрілих нейтрофілів є однією з ознак ССЗВ, можна стверджувати, що наявність поліморфізму гену TLR-2 сприяє пролонгації цього синдрому.

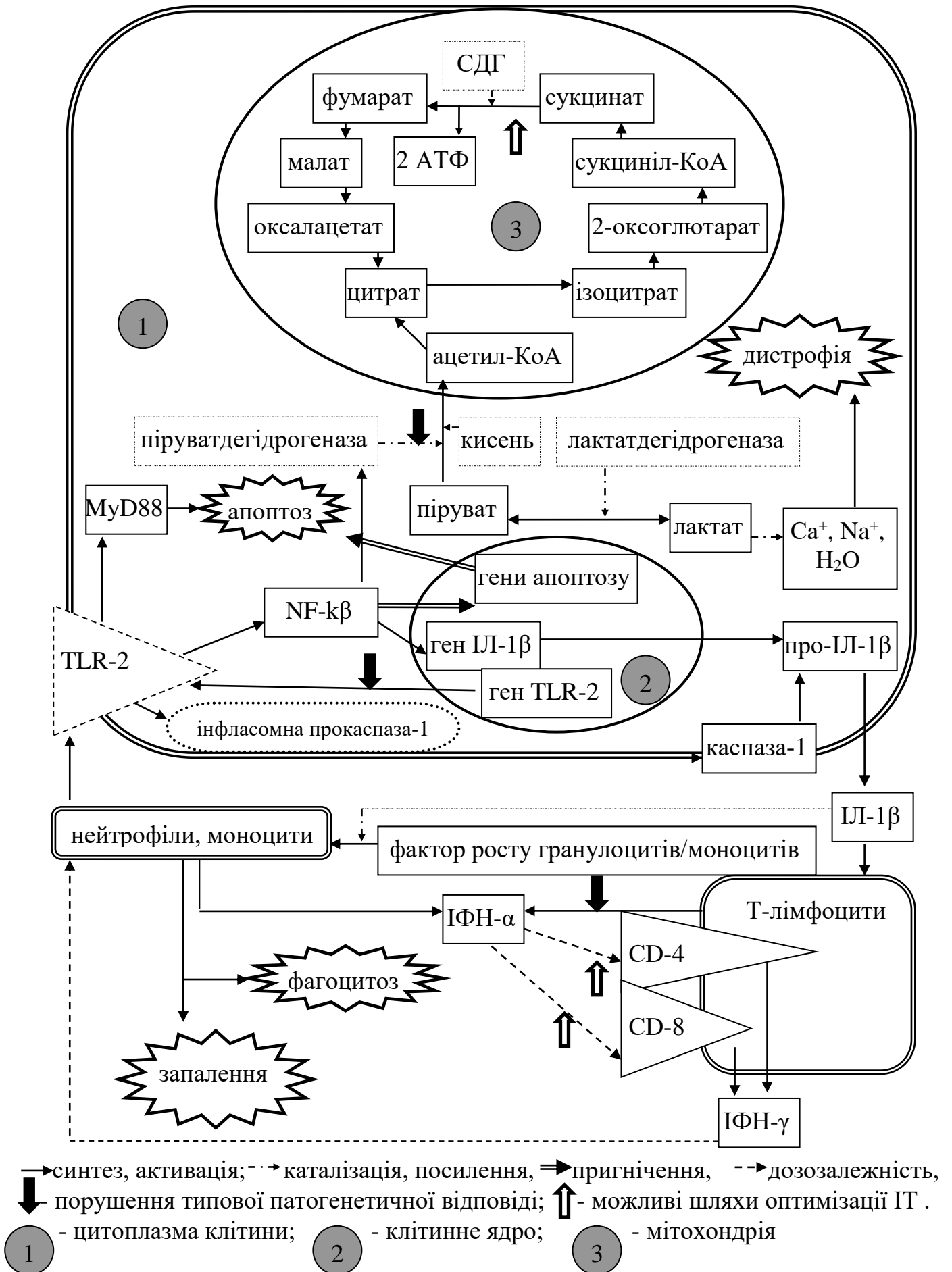


Рис. 2 Схема розвитку і шляхів оптимізації ІТ СПОН у новонароджених

Аналіз фенотипів Т-лімфоцитів продемонстрував статистичну різницю у фракції CD8⁺ залежно від тактики ІТ. Він був 1,62 рази вищим у новонароджених, яким була застосована оптимізована тактика ІТ, і склав 18,44±1,87%, в той час, як у новонароджених із традиційною тактикою ІТ цей показник склав 11,38±1,39% (p=0,02). Імунорегуляторний індекс достовірно не відрізнявся в обох підгрупах.

Рівень ІЛ-1β, порівняно із початком спостереження, в 1-ій підгрупі зменшився у 56,90±6,50% випадків, що у 3,13 рази частіше, ніж у 2-ій підгрупі (18,18±8,22%) (p=0,02). Також було встановлено, що динаміка ІЛ-1β напряму залежить від виразності експресії гену TLR-2 (R=0,38, p=0,049).

На тлі оптимізації ІТ рівень ІФН-α в 1-ій підгрупі становив 90,22±9,29 пкг/мл, тобто збільшився в 1,69 рази відносно вихідного рівня (53,42±5,88 пкг/мл) (p=0,002). У 2-ій підгрупі рівень ІФН-α також підвищився в 1,22 рази, але його підвищення до 121,37±12,24 пкг/мл наприкінці спостереження не було статистично значимим, оскільки початково його рівень був вищим (99,33±11,4 пкг/мл) (p=0,30).

Рівень летальності у обстежених новонароджених мав стійку зворотну кореляцію із фактом призначення оптимізованої тактики ІТ (R=-0,23; p=0,01).

Також кореляційний аналіз показав, що ступінь агресивності застосованої киснево-респіраторної терапії має зворотну залежність від застосування тактики оптимізованої ІТ (R=-0,26; p=0,005).

У новонароджених із тактикою оптимізації ІТ було пов'язане зменшення в 1,72 рази частоти реєстрації клінічних ознак ССЗВ: в 1-ій підгрупі цей показник склав 40,91±6,05%, в 2-ій підгрупі – 70,21±6,67% (p=0,002). Також при призначенні оптимізації ІТ був констатований прямий зв'язок із зменшенням ознак шоку (R=-0,25; p=0,008). Запропонована тактика оптимізації ІТ достовірно зменшувала частоту реєстрації ознак самого СПОН наприкінці дослідження в 1,31 рази, яка у новонароджених 1-ої підгрупи склала 65,15±5,87%, у новонароджених 2-ої підгрупи – 85,11±5,19% (p=0,02).

У новонароджених, яким була застосована тактика оптимізації ІТ, середня кількість одночасно уражених органів і систем наприкінці спостереження була меншою в 1,30 рази і склала 2,06±0,15, в підгрупі з традиційною тактикою ІТ – 2,68±0,19 (p=0,009).

Також в 1,82 рази менше реєструвались гемодинамічні розлади: в 74,47±6,36% випадків при використанні традиційної ІТ і в 40,91±6,05% при призначенні оптимізованої тактики ІТ ($\chi^2=12,48$; p<0,01), що може пояснюватись як цитоенергетичною, так і гемодинамічною дією реамберину.

У новонароджених з оптимізованою тактикою ІТ тяжкість стану за шкалою NTISS наприкінці спостереження була меншою в 1,18 рази і складала 11,72±0,59 балів, а у новонароджених із традиційною тактикою ІТ – 13,87±0,85 балів (p=0,04). Аналогічні результати були отримані при проведенні кореляційного аналізу, який показав зворотній зв'язок між застосуванням тактики оптимізованої ІТ і оцінкою за шкалою NTISS (R=-0,20; p=0,04). Наведені дані свідчать про підвищення ефективності ІТ СПОН у новонароджених при застосуванні запропонованої тактики оптимізації лікування.

ВИСНОВКИ

В дисертації здійснено теоретичне узагальнення і запропоновані практичні напрями розв'язання наукової проблеми – підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом поліорганної недостатності шляхом удосконалення діагностики і лікування на підставі визначення факторів ризику, ранніх клініко-діагностичних критеріїв та патогенетичних ланок даного синдрому.

1. Встановлено, що патоморфологічним субстратом розвитку СПОН у новонароджених, померлих на етапі ІТ, є типові зміни тканин головного мозку, міокарда, легень, печінки, ШКТ, тимуса, селезінки, нирок, плаценти у вигляді морфологічних ознак тривалого вмирання, тканинної гіпоксії, незворотних процесів у структурно-функціональній організації тканин, атрофічних змін в органах імуногенезу, ультраструктурних змін в тканинах скелетних м'язів, які свідчать про інактивізацію нуклеарної транскрипції, порушення клітинного трансмембранного обміну, мітохондріального транспорту, апоптичної клітинної загибелі, які у новонароджених із наслідками ГІУ, на відміну від новонароджених із наслідками ПІ, достовірно більш виражені в тканинах різних органів за частотою дистрофічних змін (у 1,23-8,0 рази), і менші за частотою незворотних атрофічних змін тимуса (в 1,59 рази), апоптозу в тканині скелетних м'язів (в 2,34 рази), запальної інфільтрації, яка в 1,76 рази була меншою в тканинах легень і не зустрічалася в тканинах головного мозку.
2. Розроблена концепція морфологічного субстрату формування СПОН у новонароджених, яка полягає в розумінні патоморфологічних змін на рівні органел, клітин та тканин як основи недостатності будь-якого органа чи системи, відокремлює поняття поліфункціональної і поліорганної недостатності, дозволила удосконалити систему діагностики цього синдрому виділенням клінічних критеріїв, притаманних саме органним ураженням, що достовірно підвищило ефективність діагностики в 1,20-1,41 рази порівняно з іншими діагностичними системами.
3. Встановлені фактори ризику формування СПОН у новонароджених: малий гестаційний вік ($35,68 \pm 0,35$ тижнів), зниження ваги при народженні ($2603,32 \pm 76,16$ г), наявність ПІ, тривале перебування у ВІТ ($11,43 \pm 0,60$ дня), призначення антиагрегантів, антикоагулянтів та еритроцитарної маси; визначені фонові чинники і маркери даного синдрому: низька оцінка за шкалою Апгар на 1-ій ($5,04 \pm 0,16$ балів) і 5-ій хв. життя ($5,93 \pm 0,14$ балів), висока оцінка тяжкості стану за шкалою NTISS ($23,38 \pm 0,58$ балів), відсутність ентерального харчування, зростання кількості груп призначених лікарських препаратів, високі показники DUR-індексу ($1,66 \pm 0,08$ ум. од.), інфузія фізіологічного розчину під час первинної реанімації, антибактеріальної терапії (в т.ч. – комбінованої), плазми крові, розчинів глюкози, сірчанокислої магnezії, симпатоміметиків, блокаторів ниркової реабсорбції, агоністів ГАМК – рецепторів, атарактиків, вазопресорів, амінокислотних розчинів, агресивних методик киснево-респіраторної терапії.

4. Встановлений характер перебігу СПОН у новонароджених, який є типовим (окрім пацієнтів із вторинним СПОН), має середню летальність $24,81 \pm 0,75\%$, яка не залежить від характеру основного захворювання і часу розвитку синдрому, одночасну появу клінічних ознак шоку, сепсису, полісистемний початок і етапність із паралельною недостатністю на першому етапі розвитку гемодинамічної, дихальної, нервової, гастроінтестинальної систем, на другому етапі розвитку – із послідовною недостатністю сечовидільної, мікроциркуляторної, гепатобіліарної систем, на третьому етапі розвитку – із паралельною недостатністю імунної системи і системи гемостазу.
5. Визначені особливості клінічного перебігу вторинного СПОН у новонароджених: передування появи його ознак клінічним проявам сепсису та шоку, достовірно рідше залучення до його формування систем гемодинаміки (в 1,09 рази), гастроінтестинальної системи (в 1,46 рази), частіше залучення імунної системи (в 1,83 рази), частіше виявлення бактеріальної флори в біологічних локусах організму (1,39 рази), триваліший термін перебування на ліжку ІТ (в 1,49 рази), етапність формування у вигляді послідовного залучення в процес нервової і дихальної систем на першому етапі розвитку, паралельного залучення гепатобіліарної системи і системи гемостазу на другому етапі розвитку, паралельного залучення сечовидільної і гастроінтестинальної систем на третьому етапі розвитку, послідовного залучення мікроциркуляторної системи, системи гемостазу і імунної систем на четвертому етапі розвитку.
6. У новонароджених із СПОН, порівняно із новонародженими без такого синдрому, виявлені порушення процесів клітинного енергоутворення, що підтверджується статистично достовірним підвищення рівня МК в 1,47 рази (до $0,72 \pm 0,02$ ммоль/л), ПВК 1,14 рази (до $0,08 \pm 0,002$ ммоль/л), збільшенням їх співвідношення у бік МК в 1,23 рази (до $9,03 \pm 0,36$ ум. од.), наявністю зворотного зв'язку між активністю СДГ, летальністю пацієнтів ($R = -0,33$; $p = 0,01$) і частотою ураження системи гемодинаміки ($R = -0,31$; $p = 0,04$).
7. Проаналізовані імунологічні зміни у новонароджених із СПОН, які, порівняно із новонародженими без нього, проявляються достовірним пригніченням гуморального і активацією клітинного імунного захисту (підвищення лейкоцитів крові в 1,90 рази до $19,10 \pm 1,16 \times 10^9$ /л із збільшенням у 1,40 рази сегментоядерних до $49,94 \pm 1,39\%$ і в 3,65 рази незрілих нейтрофілів до $11,79 \pm 0,89\%$, зниження вмісту лімфоцитів периферійної крові в 2,10 рази до $24,77 \pm 1,23\%$, зниження експресії $CD4^+$ в 1,43 рази до $25,19 \pm 2,40\%$), активацією процесу апоптозної загибелі лімфоцитів, про що свідчать кореляційні зв'язки експресії $CD95^+$ із експресією $CD4^+$ ($R = 0,29$; $p = 0,003$), $CD8^+$ ($R = -0,39$; $p = 0,002$), кількістю залучених органів і систем у формування СПОН ($R = 0,42$; $p = 0,003$), зниженням рівня в крові ІФН- α в 3,23 рази (до $65,89 \pm 5,72$ пкг/мл), що сприяє прогресуванню ССЗВ ($R = -0,39$; $p = 0,001$), розвитку ознак СПОН ($R = -0,30$; $p = 0,001$), сепсису ($R = -0,32$; $p = 0,001$), обтяжує стан пацієнта за даними шкали NTISS ($R = -0,30$; $p = 0,002$).

8. Встановлено, що процеси формування СПОН у новонароджених мають генетичну детермінацію у вигляді популяційного ризику виявлення поліморфізму гену TLR-2 на рівні $11,44 \pm 4,86\%$ і зниження його експресії в $62,96 \pm 9,26\%$ випадків, що сприяє підвищенню рівня МК ($R=-0,69$; $p=0,02$), формує хибну імунну відповідь ($R=-0,34$; $p=0,01$) і СПОН ($R=-0,30$; $p=0,03$).
9. Розроблена тактика оптимізації ІТ СПОН у новонароджених шляхом корекції цитоенергетичних порушень внутрішньовенним введенням сукцинату натрію і імунних змін інгаляційним введенням ІФН- α , яка порівняно з традиційною тактикою дозволила достовірно підвищити ефективність клітинної енергопродукції (зменшити концентрацію МК в 1,15 рази до $0,65 \pm 0,04$ ммоль/л, ПВК – в 1,15 рази до $0,07 \pm 0,04$ ммоль/л, їх співвідношення в 1,25 до $9,62 \pm 0,55$ ум. од., підвищити активність СДГ крові в 1,50 рази до $0,03 \pm 0,003$ ммоль/л-год.), створити імуномодулюючий вплив (збільшити рівень сегментоядерних нейтрофілів крові в 1,2 рази до $44,13 \pm 1,83\%$, експресію CD8⁺ в 1,62 рази до $18,44 \pm 1,87\%$ без змін імунорегуляторного індексу, підвищити в динаміці рівень ІФН- α в 1,69 рази до $90,22 \pm 9,29$ пкг/мл, забезпечити в 3,13 рази більшу частоту динамічного зниження рівня ІЛ-1 β – в $56,90 \pm 6,50\%$ випадків).
10. Доведена ефективність оптимізованої тактики ІТ СПОН у новонароджених, яка порівняно з традиційною тактикою дозволила наприкінці спостереження зменшити частоту реєстрації ознак СПОН в 1,30 рази (до $65,15 \pm 5,87\%$), ССЗВ – в 1,72 рази (до $40,91 \pm 6,05\%$), ураження системи гемодинаміки – в 1,82 рази (до $40,91 \pm 6,05\%$), середню кількість одночасно уражених органів і систем – в 1,3 рази (до $2,06 \pm 0,15\%$), тяжкість стану пацієнтів за оцінкою шкали NTISS – в 1,18 рази (до $11,72 \pm 0,59$ балів), сприяла зменшенню ознак шоку ($R=-0,25$; $p=0,008$), потреби в агресивних засобах респіраторної терапії ($R=-0,26$; $p=0,005$) і зниженню летальності новонароджених із СПОН ($R=-0,23$; $p=0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У новонароджених зміни з боку імунної системи слід додатково враховувати в діагностиці СПОН.
2. Для діагностики СПОН у новонароджених запропоновано використовувати критерії, значимість яких доведена на підставі клініко-морфологічного зіставлення:
 - кардіоваскулярна система: артеріальний тиск менше ніж 66,2/36,3 мм. рт. ст. з 1-ї доби життя, менше ніж 72,5/40 мм. рт. ст. з 5-ї доби життя, менше ніж 78,5/43 мм. рт. ст. з 10-ї доби життя; ішемія міокарду на електрокардіограмі; середній артеріальний тиск менше ніж 45 мм. рт. ст. при терміні гестації більше 37 тижнів і менше ніж 40 мм. рт. ст. при термінові гестації менше ніж 37 тижнів; частота серцевих скорочень менше ніж 40 чи більше ніж 80 за хв.; порушення серцевого ритму; інотропна підтримка;
 - дихальна система: потреба в киснево-респіраторній підтримці від 40% кисню у дихальній суміші більше ніж 4 год. від народження для підтримки PaO₂

більше ніж 50 мм. рт. ст. чи усунення ціанозу; частота дихальних рухів більше ніж 40 за хв.;

- нервова система: набряк мозку з м'язовою гіпотонією, гіпоксичною комою, розходженням швів черепа; судоми, відсутність фотореакції;
- система гемостазу: гемоглобін менше ніж 150 г/л, з 4-ої доби життя – менше ніж 100г/л; гематокрит менше ніж 40%, з 2-ого тижня життя – менше ніж 30%; тромбоцити менше ніж 150×10^9 /л; початок згортання крові більше ніж 5 хв;
- сечовидільна система: діурез менше ніж 1 мл/кг/год протягом принаймні 2 год; добова прибавка маси тіла більше ніж 100 г/добу; креатинін крові більше ніж 100 мкмоль/л при діурезі менше ніж 1 мл/кг/год протягом більше ніж 24 год.; креатинін сироватки більше ніж 125 мкмоль/л незалежно від темпів діурезу; сечовина крові більше ніж 10 ммоль/л;
- гастроінтестинальна система: стаз в шлунку ніж 1,5 мл/год; відсутність перистальтики; відсутність стулу;
- гепатобіліарна система: білірубін крові більше ніж 103 мкмоль/л; аланінмінотрансфераза крові більше ніж 100 МО/л; аспартатамінотрансфераза крові більше ніж 100 МО/л;
- імунна система: лімфоцити крові – менше ніж 30,5%, незрілі нейтрофіли крові більше ніж 12,0%;
- система мікроциркуляції: підшкірна склерема.

СПОН констатують при наявності ознак одночасної недостатності 2 і більше органів і систем.

3. Для встановлення ризику розвитку СПОН у новонароджених запропоновано використовувати прогностичну логістичну модель (Logit), яка включає таку формулу розрахунку (1):

$$\text{Logit} = 5,06 + (b_1(x_1)) + (b_2(x_2)) + \dots + (b_{25}(x_{25})). \quad (1)$$

Для вираховування Logit необхідна сумація наступних коефіцієнтів регресії (b), зміни яких вказують на можливість і характер їх причинного зв'язку з виникненням СПОН:

- x_1 : термін перебування у ВІТ більше ніж 9 днів ($b=0,10$);
- x_2 : вік матері більше ніж 25 років ($b=0,57$);
- x_3 : повторна вагітність ($b=0,30$);
- x_4 : принаймні одні попередні фізіологічні пологи ($b=-0,59$);
- x_5 : відсутність медичних абортів в анамнезі ($b=-0,32$);
- x_6 : екстрагенітальна супутня патологія ($b=0,88$);
- x_7 : загроза переривання вагітності ($b=0,23$);
- x_8 : конфлікт за системою груп крові та резус-конфлікт ($b=1,54$);
- x_9 : народження дитини шляхом кесарського розтину ($b=-0,64$);
- x_{10} : стимуляція пологової діяльності ($b=-0,22$);
- x_{11} : одноплідна вагітність ($b=-0,61$);

- x_{12} : порушення пологової діяльності ($b=0,92$);
- x_{13} : відсутність патології амніону ($b=-0,06$);
- x_{14} : відсутність порушення кровообігу плаценти ($b=-0,43$);
- x_{15} : відсутність токсикозу вагітних ($b=-0,15$);
- x_{16} : відсутність аномалії пуповини ($b=-0,56$);
- x_{17} : відсутність викиднів в анамнезі ($b=-0,28$);
- x_{18} : відсутність інфекційної патології під час вагітності ($b=-0,17$);
- x_{19} : чоловіча стать дитини ($b=0,41$);
- x_{20} : термін гестації більше ніж 37 тижнів ($b=-0,16$);
- x_{21} : оцінка за шкалою Апгар на 1-ій хв. життя не менше ніж 6 балів ($b=-0,70$);
- x_{22} : оцінка за шкалою Апгар на 5-ій хв. життя не менше ніж 6 балів ($b=-0,58$);
- x_{23} : позитивні бактеріальні посіви ($b=0,57$);
- x_{24} : штучне ентеральне харчування ($b=0,80$);
- x_{25} : потреба у використанні гіперосмолярних розчинів глюкози ($b=0,26$).

Для безпосереднього розрахунку прогнозу розвитку (ПР) СПОН у новонароджених використовують формулу (2):

$$\text{ПР СПОН} = 2,72^{\text{logit}} / 1 + 2,72^{\text{logit}}. \quad (2)$$

4. У клінічній діагностиці СПОН у новонароджених слід передбачати відмінність клінічного перебігу вторинного СПОН від типового варіанта.
5. Із метою покращення стану цитоенергетичного забезпечення у новонароджених із СПОН рекомендовано використовувати сукцинат натрію (реамберин) інфузійно в дозі 5 мл/кг терміном до 5 діб зі швидкістю 5 мл/год. відповідно до анотації виробника.
6. Для модуляції імунної відповіді у новонароджених із СПОН рекомендовано застосовувати препарат ІФН- α (лаферобіон) в дозі 5000 МО/кг 4 рази на добу терміном до 5 діб інгаляційно відповідно до анотації виробника.
7. Для інгаляційного введення препарату ІФН- α у новонароджених, яким проводиться ШВЛ, запропоновано використовувати інгалятор-небулайзер, який під'єднується до дихального контуру респіратору за допомогою авторського Т-подібного перехідника, який дозволяє переміщення аерозоллю безпосередньо в напрямку пацієнта разом із дихальною сумішшю без розгерметизації дихального контуру (Пат. Україна № 65422, МПК А61М 16/14 Спосіб проведення інгаляційної терапії у новонароджених на штучній вентиляції легень / Похилько В.І., Ковальова О.М., Шкурупій Д. А., Гончарова Ю.О.; заявники та патентовласники Похилько В.І., Ковальова О.М., Шкурупій Д. А., Гончарова Ю.О. - №U201104590; заявл. 14.04.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. №23).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті

1. Шкурупій Д. А. Патогенетичні механізми синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Д. А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6. – Випуск 1-2 (13-14). – С. 228-230.
2. Шкурупій Д. А. Синдром поліорганної недостатності у новонароджених: фонові фактори і чинники ризику / Д. А. Шкурупій // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – №1д. – С. 257-258.
3. Шкурупій Д. А. Поліорганна недостатність у новонароджених: сучасний стан проблеми. / Д. А. Шкурупій, В. І. Снісарь // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 2. – С. 38-42. (Автор брав участь у аналізі літературних джерел, підготував текст статті).
4. Шкурупій Д. А. Діагностичні критерії поліорганної недостатності у новонароджених з позиції органопротекції / Д. А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6. – Випуск 4 (16). – С. 98-103.
5. Шкурупій Д. А. Синдром поліорганної недостатності у новонароджених: термінологія і діагностика / Д.А. Шкурупій, О.М. Дикий, А.І. Могильник, О.В. Лазуркевич // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7. – Випуск 1-2 (17-18). – С. 336-338. (Автор сформулював концепцію статті, брав участь в аналізі літературних джерел, провів статистичне оброблення даних).
6. Шкурупій Д. А. Сучасні особливості перебігу критичних станів у новонароджених / Д. А. Шкурупій // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – №3 (д). – С. 193-194.
7. Шкурупій Д. А. Клінічні особливості перебігу синдрому поліорганної недостатності у новонароджених із асфіксією при народженні / Д. А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т.7. – Випуск 1-2 (21-22). – С. 375-377.
8. Шкурупій Д. А. Порівняльна характеристика критичних станів у новонароджених / Д. А. Шкурупій // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 2(д). – С. 375-377.
9. Шкурупій Д. А. Морфологічна характеристика органних уражень у немовлят з асфіксією при народженні, померлих після інтенсивної терапії / Д. А. Шкурупій // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т.17. – №2. – Ч.2. – С. 103-105.
10. Шкурупій Д. А. Імунні реакції у новонароджених із поліорганною недостатністю / Д. А. Шкурупій // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2010. – № 2(д). – С. 283-285.
11. Шкурупій Д.А. Порівняльна характеристика дистрофічних змін у новонароджених з синдромом поліорганної недостатності залежно від виду

- основного захворювання / Д. А. Шкурупій // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Випуск 2. – Т. 1. – С. 204-206.
12. Шкурупій Д.А. Прогностична модель розвитку синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2011. – №3. – С. 65-67.
 13. Шкурупій Д.А. Клініко-морфологічні паралелі органних уражень у новонароджених, що померли на етапі інтенсивної терапії від наслідків перинатального інфікування / Д.А. Шкурупій // Сучасна педіатрія. – 2011. – №4 (38). – С.169-171.
 14. Шкурупій Д.А. Формування поліорганної недостатності у новонароджених в зв'язку із госпітальною інтервенцією / Д.А. Шкурупій // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – №2 (55). – С. 159-163
 15. Шкурупій Д.А. Ультраструктурні зміни скелетних м'язів новонароджених, померлих від наслідків асфіксії при народженні / Д.А. Шкурупій // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19. – № 3 (Ч. 1). – С. 64-65.
 16. Шкурупій Д.А. Клінічний перебіг синдрому поліорганної недостатності залежно від часу його розвитку / Д. А. Шкурупій // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Випуск 4. – Т. 1. (96). – С.167-170.
 17. Шкурупій Д.А. Медикаментозна агресія як чинник поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – №2 (55). – С. 92-96.
 18. Шкурупій Д.А. Метаболіти гліколізу і активність сукцинатдегідрогенази у новонароджених з синдромом поліорганної недостатності / Д.А. Шкурупій // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т.16. – №5-6. – С. 22-24.
 19. Шкурупій Д.А. Стан системи інтерферону-альфа у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності / Д.А. Шкурупій, Т.В. Мамонтова// Архів клінічної медицини. – 2012. – № 2. – С.89-90. (Автор організував забір лабораторного матеріалу, провів статистичний аналіз, брав участь в написанні клінічних частин статті, сформулював її висновки).
 20. Шкурупій Д. А. Фонові чинники і фактори виникнення синдрому поліорганної недостатності у новонароджених залежно від характеру основного захворювання та тяжкості стану / Д.А. Шкурупій, В.І. Снісарь // Медичні перспективи. – 2012. – Т.ХVII. – №4. – С. 89-93. (Автор проводив клінічний набір і статистичне оброблення матеріалу, брав участь у написанні тексту статті).
 21. Шкурупій Д.А. Загальні тенденції клінічного перебігу синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2013. – № 1. – С. 46-51.
 22. Шкурупій Д.А. Інгаляційна корекція вмісту інтерферону- α у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності / Д.А. Шкурупій, В.І. Похилько, Т. В. Мамонтова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. 12. – №1 (43). – С.176–179. (Автор організував клінічний етап дослідження, провів статистичне оброблення даних, сформулював висновки і підготував текст статті).

23. Шкурупій Д.А. Ультраструктурний пошук патогенетичних ланок розвитку синдрому поліорганної недостатності у новонароджених, померлих від наслідків перинатального інфікування / Д.А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т.13. – Випуск 1 (41). – С. 351-352.
24. Шкурупій Д.А. Клінічний перебіг синдрому поліорганної недостатності у новонароджених залежно від характеру патологічного стану / Д.А. Шкурупій // Світ медицини та біології. – 2013. – №13 (36). – С. 74-78.
25. Шкурупій Д.А. Стан цитоенергетичного забезпечення та його корекція в інтенсивній терапії новонароджених із синдромом поліорганної недостатності / Д. А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т.13. – Випуск 2 (42). – С. 162-164.
26. Shkurupiy D. Clinical-morphological comparisons – possible diagnostic method of multiply-organ-failure syndrome in newborns / D. Shkurupiy // International Science Ukrainian Edition (Yumanities and Medical Sciens). –2010. – V.2. – P.121-123.

Патенти

27. Пат. Україна № 55445, МПК А61В 5/145 Спосіб діагностики синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Шкурупій Д.А.; заявник та патентовласник Шкурупій Д.А. - №U201008024; заявл. 29.06.2010; опубл. 10.12.2010, Бюл. №23.
28. Пат. Україна № 65422, МПК А61М 16/14 Спосіб проведення інгаляційної терапії у новонароджених на штучній вентиляції легень / Похилько В.І., Ковальова О.М., Шкурупій Д. А., Гончарова Ю.О.; заявники та патентовласники Похилько В.І., Ковальова О.М., Шкурупій Д.А., Гончарова Ю.О. - №U201104590; заявл. 14.04.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. №23. (Автор провів порівняльний аналіз прототипів, підготував текст заявки на корисну модель).
29. Пат. Україна № 71811, МПК А61В 5/0205 (2006.01) Спосіб визначення ризику розвитку синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Шкурупій Д.А., Литвиненко Ю.О. Макарова М.В., заявники та патентовласники Шкурупій Д.А., Литвиненко Ю.О Макарова М.В. - №U201200927; заявл. 30.01.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. №14. (Автор провів набір клінічного матеріалу, сформулював базу даних для статистичної обробки).
30. Пат. Україна № 71936, МПК А61Р 37/02 (2006.01) Спосіб оптимізації лікування синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Шкурупій Д.А., заявники та патентовласники Шкурупій Д.А.- №U2201202406; заявл. 29.02.12; опубл. 25.07.2012, Бюл. №14.

Опубліковані праці апробаційного характеру

31. Шкурупій Д.А. Розвиток поліорганної дисфункції у новонароджених / Д.А. Шкурупій, І.А. Богоутдінов, М.О. Рева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2. – С. 311. (Автор проводив статистичний аналіз клінічного матеріалу, підготував текст тез).

32. Шкурупій Д.А. Фактори ризику розвитку поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Матеріали IV Конгресу неонатологів України „Актуальні питання неонатології”, 16-17 травня 2006 р. – Київ, 2006. – С.183-184.
33. Шкурупій Д.А. Прогностичні ознаки розвитку поліорганних уражень у новонароджених. / Д.А. Шкурупій, В.І. Снісарь // Тези доповідей XI Конгресу світової федерації українських лікарських товариств, 28-30 серпня 2006 р. – Полтава-Київ-Чикаго, 2006. – С. 492. (Автор провів набір і статистичне оброблення матеріалу).
34. Шкурупій Д.А. Дискутабельні питання термінології і діагностики синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Матеріали Української науково-практичної конференції з нагоди 115-річчя заснування кафедри педіатрії Харківського державного медичного університету, 18-19 січня 2007 р. – Харків, 2007. –С. 199-200.
35. Шкурупій Д.А. Патогенетичні засади застосування плазмаферезу у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності / Д.А. Шкурупій, В.І. Снісарь // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 1 (д). – С. 70-71. (Автор провів аналіз літератури, брав участь у написанні тексту статті).
36. Шкурупій Д.А. Роль і місце клінічного харчування в профілактиці і лікуванні поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т.8. – Випуск 3 (23). – С. 69.
37. Шкурупій Д.А. Клінічний перебіг критичних станів у новонароджених / Д. А. Шкурупій // Тези доповідей XII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 р. – Івано-Франківськ-Київ-Чикаго, 2008. – С. 133.
38. Шкурупий Д.А. Агрессивность врачебных вмешательств как фактор персистенции синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / Д.А. Шкурупий // Анестезиология и реаниматология: сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции (интенсивная терапия полиорганной недостаточности). – Минск.: БелМАПО, 2009. – С. 136
39. Шкурупий Д.А. Госпитальные факторы в формировании синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных / Д.А. Шкурупий, В.И. Снисарь, Е.Е. Шунько // Материалы Пятого российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: Михельсоновские чтения», (Москва, 19-22 октября 2009 г). – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. – С.232-233. (Автор провів набір клінічного матеріалу, провів статистичний аналіз даних).
40. Шкурупій Д.А. Зміни в імунокомпетентних органах при поліорганній недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. –№4 (440). – С. 162.
41. Шкурупий Д.А. Структурные изменения в органах и тканях как основа формирования полиорганной недостаточности у новорожденных /

Д.А. Шкурупій // Материали шестого Российского Конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: вторые Михельсоновские чтения», (Москва, 12-15 сентября 2011 г).- Тверь: ООО «Издательство «Триада» – 2011. – С. 280-281.

42. Шкурупій Д.А. Морфологічні еквіваленти патогенетичних ланок органних уражень у новонароджених, померлих від наслідків перинатального інфікування / Д.А. Шкурупій // Проблеми екології і медицини. – 2011. – Т.15. – №3-4 (Додаток 1). – С. 167-168.
43. Шкурупій Д.А. Прогностичні критерії формування поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Педіатрія, акушерство та гінекологія (додаток). – 2011. –Т.73. – №4. – С.165-166.

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

44. Шкурупій Д. А. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №15669 Україна. Науковий твір: «Таблиця критеріїв поліорганної недостатності у новонароджених» / Д. А. Шкурупій (Україна); зареєстровано 15.02.2006. – 1 с.
45. Шкурупій Д. А. Спосіб діагностики синдрому поліорганної недостатності у новонароджених / Шкурупій Д.А. – К.: Фотофсетна лабораторія Укрмедпатентінформ МОЗ України”, 2013. – 4 с. (Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №25-20012, Вип. 2 з проблеми «Анестезіологія та інтенсивна терапія»).
46. Шкурупій Д.А. Спосіб діагностики порушень імунної системи при синдромі поліорганної недостатності у новонароджених / Д.А. Шкурупій // Реєстр галузевих нововведень. – 2012. – №36. – С. 205.

АНОТАЦІЯ

Шкурупій Д.А. Синдром поліорганної недостатності у новонароджених: фактори ризику, механізми розвитку, підвищення ефективності діагностики та інтенсивної терапії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, 2013.

У дисертації здійснене теоретичне узагальнення і запропоновані практичні напрями розв'язання наукової проблеми – підвищення ефективності діагностики і інтенсивної терапії синдрому поліорганної недостатності у новонароджених. На основі запропонованої концепції морфологічного субстрату обґрунтований вибір критеріїв діагностики цього синдрому, встановлені фонові чинники і фактори, які безпосередньо впливають на його формування, визначені особливості клінічного перебігу. Розроблений спосіб визначення ризику розвитку даного синдрому у новонароджених. Показано, що патогенез синдрому поліорганної недостатності у новонароджених реалізується на різних рівнях біологічної організації. Доведена роль в його формуванні експресії і поліморфізму гену Toll-like рецепторів 2 типу, порушення клітинного енергозабезпечення і продукції інтерферону- α .

Запропонована методика оптимізації інтенсивної терапії даного синдрому екзогенним інгаляційним введенням інтерферону- α і інфузією сукцинату натрію.

Ключові слова: новонароджені, синдром поліорганної недостатності, діагностика, клітинне енергозабезпечення, Toll-like рецептори 2 типу, інтерферон- α , сукцинат натрію.

АННОТАЦІЯ

Шкурупий Д. А. Синдром поліорганної недостатності у новороджених: фактори ризику, механізми розвитку, підвищення ефективності діагностики і інтенсивної терапії. – На правах рукопису.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. - ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, 2013.

В диссертации осуществлено теоретическое обобщение и предложены практические направления решения научной проблемы – повышения эффективности диагностики и интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у новорожденных. Показано, что патогенез данного синдрома у новорожденных реализуется на разных уровнях биологической организации.

Предложена концепция морфологического субстрата формирования СПОН у новорожденных, согласно которой нарушение функции органов или систем жизнеобеспечения без наличия морфологических изменений следует считать полифункциональной недостаточностью и проводить посиндромную терапию, направленную на протезирование утраченных функций. При наличии морфологических изменений в органах и системах их недостаточность следует трактовать как полиорганную и применять терапию, направленную на патогенетические звенья СПОН. На основе этой концепции путем клинко-морфологического сопоставления были определены критерии диагностики недостаточности органов и систем организма.

При анализе ткани скелетных мышц методом электронной микроскопии у новорожденных со СПОН были установлены наличие патологии митохондрий, а также изменения, свидетельствующие об инактивации нуклеарной транскрипции, нарушении клеточного трансмембранного обмена, апоптозной клеточной гибели.

Были установлены фоновые факторы и факторы риска развития СПОН у новорожденных со стороны материнского анамнеза, клинических характеристик пациентов, основного фактора развития заболевания, тяжести состояния новорожденных, госпитальной интервенции. Разработан способ определения риска развития данного синдрома у новорожденных.

Установлено, что характер клинического течения СПОН у новорожденных (за исключением новорожденных со вторичным СПОН) является типичным для всех пациентов, имеет среднюю летальность 24,81%, которая не зависит от характера основного фактора развития заболевания и времени развития СПОН,

характеризуется одновременным появлением клинических признаков шока, сепсиса, этапностью развития с полисистемным началом.

Особенностями развития вторичного СПОН у новорожденных является предшествование появления его признаков клиническим проявлениям системного воспаления, сепсиса и шока, более частое привлечение к его формированию системы иммунитета, выявление патогенной и условно-патогенной флоры, длительный срок пребывания в условиях отделения интенсивной терапии, моносистемное начало с последующим бимодальным развитием недостаточности органов и систем.

У новорожденных со СПОН имеет место нарушение процессов клеточного энергообразования, угнетение гуморального иммунитета, активация процесса апоптозной гибели лимфоцитов, снижение в крови уровня интерферона- α .

Показано, что формирование СПОН у новорожденных имеет генетическую детерминацию. Она проявляется наличием популяционного риска выявления полиморфизма гена TLR-2 среди пациентов со СПОН на уровне 11,44% и снижением его экспрессии, что способствует повышению уровня образования молочной кислоты, формирует порочный иммунный ответ, способствует более тяжелому течению СПОН, развитию и персистенции признаков системного воспалительного ответа, сепсиса, шока, приводит к поражению большего количества органов и систем, повышает тяжесть состояния новорожденных, способствует использованию агрессивных методов респираторной терапии.

С учетом установленных патогенетических механизмов предложена тактика оптимизации интенсивной терапии СПОН у новорожденных с использованием внутривенного введения сукцината натрия и ингаляционного введения интерферона- α . Применение такой тактики позволило улучшить состояние цитоэнергетического обеспечения, привело к увеличению уровня сегментоядерных нейтрофилов периферической крови, CD8⁺ без изменений иммунорегуляторного индекса, частоты случаев снижения в динамике уровня провоспалительного интерлейкина-1 β , увеличению концентрации в крови интерферона- α , что позволило уменьшить частоту регистрации признаков СПОН, среднее количество одновременно пораженных органов и систем, тяжесть состояния пациентов, способствовало уменьшению появления признаков шока, потребности в агрессивных средствах респираторной терапии и летальности новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, диагностика, клеточное энергообеспечение, Toll-like рецепторы 2 типа, интерферон- α , сукцинат натрия.

ANNOTATION

Shkurupiy D. A. Newborns' multiorgan failure syndrome: risk factors, genesis, increasing of diagnostic effectiveness and intensive care. – Manuscript.

Doctoral thesis on speciality 14.01.30 – anesthesiology and intensive care. SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnepropetrovsk, 2013.

Theoretical generalization is performed and practical ways of solving the science problem - increasing of diagnostic effectiveness and intensive care newborns' multiorgan failure syndrome - are offered in Dissertation. The choice of diagnostic criteria of this syndrome is based on the proposed conception morphological substrate. New factors which have influence on syndrome formation were found. Specialties of clinical progression are determinate. The definition method of risk of this newborns' syndrome development is developed. It is showed, that pathogenesis of newborns' multiorgan failure syndrome is realizing on different levels of biological organization. The role of expression and polymorphism of Toll-like receptors of the 2-nd type gene is showed, disturbances of cellular energizing and interferon's- α production. Technology of intensive therapy optimization of this syndrome by exogenic inhalational administration of interferon- α and infusion of natrium succinate was offered.

Key words: newborns, multiorgan failure syndrome, diagnostics, cellular energizing, Toll-like receptors of the 2-nd type, interferon- α , natrium succinate.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІТ	- відділення інтенсивної терапії,
ГІУ	- гіпоксично-ішемічні ураження,
ІЛ-1 β	- інтерлейкін-1 β ,
ІТ	- інтенсивна терапія,
ІФН- α	- інтерферон- α ,
МК	- молочна кислота,
НІП	- нормований інтенсивний показник,
ПІ	- перинатальне інфікування,
ПВК	- піровиноградна кислота,
СДГ	- сукцинатдегідрогеназа,
СПОН	- синдром поліорганної недостатності,
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді,
ШВЛ	- штучна вентиляція легень,
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт,
CD	- кластер детермінації імунних клітин,
DUR-індекс	- індекс співвідношення використання пристроїв (Device Utilization Ratio),
NTISS	- шкала неонатальної терапевтичної інтервенції (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System),
TLR	- Toll-like рецептори (Toll-like receptors).