

0716287-1

На правах рукописи

РЫБКИНА НАДЕЖДА ЛЕОНИДОВНА

**НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ:
ФЕТОИНФАНТИЛЬНЫЕ ПОТЕРИ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ,
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ**

*14.00.33 — Социальная гигиена
и организация здравоохранения*

14.00.09 — Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

К а з а н ь
2 0 0 0

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии и в Казанском государственном медицинском университете.

Научные руководители — доктор медицинских наук,
профессор А.В.КУЗНЕЦОВА
доктор медицинских наук,
профессор В.Ю.АЛЬБИЦКИЙ

Официальные оппоненты — доктор медицинских наук,
профессор А.Х.ЯРУЛЛИН
кандидат медицинских наук,
доцент Э.М.ШАКИРОВА

Ведущее учреждение — Научно-исследовательский
институт социальной гигиены,
экономики и управления здраво-
охранением им. Н.А.СЕМАШКО

Защита состоится “ ____ ” _____ 2000 г. в ____ часов
на заседании диссертационного Совета Д.084.29.01 Казанского
государственного медицинского университета (420012, г. Казань,
ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
КГМУ (ул. Бутлерова, д.49 “Б”).

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2000 г.

*Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат медицинских наук,
доцент*

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ



0000947782

Ш.М.ВАХИТОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В условиях ухудшения качества здоровья женщин фертильного возраста и новорожденных первостепенное значение приобретает недоношенность как актуальная проблема неонатологии и педиатрии (Фролова О.Г., Пугачева Т.Н., 1994; Бурдули Г.М., Фролова О.Г., 1997; Баранов А.А., 1997, 1998; Ваганов Н.Н., 1998).

Частота рождения недоношенных детей составляет от 3 до 16% и не имеет тенденции к снижению (Лепарский Е.А., Сафронова Т.Я., 1981; Хазанов А.И., 1987; Виктор В.Х.Ю., Вуд Э.К., 1991; Яцык Г.В., 1998).

Актуальность проблемы недоношенности значительно возросла в связи с введением в Российской Федерации новых критериев живорожденности, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения.

Риск гибели преждевременно родившихся детей значительно выше, чем доношенных (Яцык Г.В. и соавт., 1987; Яцык Г.В., 1991, 1998; Кулаков В.И., Барашнев Ю.И., 1994). Недоношенные дети вносят значительный вклад в формирование показателей перинатальной и младенческой смертности, они подвержены в неонатальном и постнеонатальном периодах высокому риску развития заболеваний и осложнений, часть из которых может стать для них фатальной или наложить отпечаток на состояние здоровья, физическое и половое развитие в последующие периоды (Буйлашев Т.С. и соавт., 1987; Ананьева Н.А. и соавт., 1993; Дементьева Г.М., 1993; Вельтищев Ю.Е., 1994; Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я., 1997; Мальцев С.В. и соавт., 1997; Волгина С.Я., 1998; Захарова Л.И. и соавт., 1998; Яцык Г.В., 1998).

В последние годы в литературе появились отдельные сообщения об изучении рекомендованного Всемирной органи-

зацией здравоохранения фетоинфантильного (плодово-младенческого) показателя, объединяющего мертворождаемость и младенческую смертность, который позволяет получить цельную картину потерь всех жизнеспособных детей (Исаев Д.С., 1993; Фролова О.Г. и соавт., 1994; Альбицкий В.Ю., Абросимова М.Ю., 1997; Никольская Л.А., Абросимова М.Ю., 1997; Никольская Л.А., 1997). Данный показатель может дать весьма ценную информацию для разработки мероприятий по повышению качества медицинской помощи недоношенным новорожденным (Бурдули Г.М., Фролова О.М., 1997; Альбицкий В.Ю. и соавт. 1997, 1998; Никольская Л.А., 1997; Blondel V., Breart J., 1990).

Одно из первых мест среди причин заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных занимает респираторный дистресс-синдром — РДС (Хазанов А.И., 1987; Бергман Р.Е., 1991; Виктор В.Х.Ю. и Вуд Э.К., 1991; Фролова О.Г. и соавт., 1996; Яцык Г.В., 1998), основной причиной развития которого является незрелость легких и недостаточная выработка сурфактанта (Сотникова К.А., 1982; Рюмина И.И. и соавт., 1997; Long W., 1993; Maberry M.C., 1993).

Большое влияние на созревание легочной ткани оказывают гормоны матери и плода, особенно гормоны надпочечников и щитовидной железы — кортизол, T_3 , T_4 , ТТГ (Чернуха Е.А. и соавт., 1989; Ballard P.L. et al., 1992, 1998; de Zegher F. et al., 1992), однако их роль в оценке тяжести и в прогнозировании развития РДС у новорожденного не изучена. С учетом важности гормонального влияния на созревание легочной ткани плода была разработана антенатальная профилактика РДС, одним из наиболее распространенных методов которой является антенатальная профилактика дексаметазоном (Growley H. et al., 1990; Eronen M., 1993). Имеются противоречивые данные по поводу показаний, сроков, доз и длительности назначения дексаметазона беременным женщинам с угрозой прерывания беременности, а в отечественной литературе опубликованы лишь немногочисленные работы, посвященные этим вопросам.

Изучение состояния и динамики фетоинфантильных потерь в разные периоды первого года жизни детей, родившихся недоношенными, позволяет по-новому оценивать воз-

возможности снижения перинатальной и младенческой смертности. Оптимизация ранней диагностики и профилактики РДС на основе изучения гормонального статуса плода и новорожденного является важным вопросом современной перинатологии.

Все это указывает на актуальность представленных проблем и побудило провести комплексное исследование фетоинfantильных потерь, статистики заболеваемости и динамики гормонального статуса недоношенных новорожденных в периоде адаптации.

Цель исследования

Выявление и оценка клинико-статистических особенностей фетоинfantильных потерь, заболеваемости и гормонального статуса у детей, родившихся недоношенными, разработка рекомендаций, направленных на снижение их смертности и заболеваемости.

В соответствии с целью определены и поставлены следующие задачи:

1. Изучить динамику и причины фетоинfantильных потерь у родившихся недоношенными детей.
2. Проанализировать заболеваемость недоношенных новорожденных в акушерских стационарах.
3. Изучить динамику концентрации гормонов ТТГ, T_3 , T_4 и кортизола в крови у недоношенных новорожденных с РДС различной степени тяжести.
4. Разработать рекомендации по сохранению жизни и снижению заболеваемости преждевременно родившихся детей.

Научная новизна

Впервые в России проведено исследование фетоинfantильных потерь среди детей, родившихся недоношенными. Получены медико-статистические характеристики причин смерти жизнеспособных детей по периодам первого года жизни. Определена целесообразность дифференцированного изучения фетоинfantильных потерь среди родившихся недоношенными и доношенными детей, разработаны предложения по внесению изменений в Государственную статистическую отчетность для раздельного учета их смертности.

У недоношенных новорожденных впервые изучена концентрация в крови тиреотропного гормона гипофиза, тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) и кортизола и их взаимосвязь с

явлениями РДС различной степени тяжести в период острой фазы адаптации. Выявлены общие закономерности динамики гормонального статуса, согласующиеся с фазами ранней неонатальной адаптации. Установлено, что у недоношенных, умерших от РДС, имеются значительные прижизненные изменения содержания гормонов в крови по сравнению как с детьми, выжившими после перенесенного РДС, так и новорожденными контрольной группы. Обоснованы прогностические критерии гормонального статуса недоношенных, свидетельствующие о неблагоприятном исходе РДС к концу раннего неонатального периода.

Практическая значимость работы

1. Оценка уровня и динамики фетоинфантильных потерь среди детей, родившихся недоношенными, может служить источником объективной информации для обоснования и реализации комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья преждевременно родившихся детей, активизации государственной политики в области охраны материнства и детства на федеральном, региональных и территориальных уровнях.

2. Показано, что гормональный гомеостаз у недоношенных новорожденных с легкой и среднетяжелой формами РДС имеет определенные адаптационные резервы. Срыв адаптационных возможностей — неадекватная концентрация тиреотропного гормона гипофиза и кортизола при рождении и в первые сутки жизни у детей с тяжелой формой РДС — является прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания.

3. Использование дексаметазона с целью антенатальной профилактики РДС оптимизирует прогноз и исход заболевания у недоношенных детей: улучшение клинической панорамы заболевания сочетается со стабилизацией гормональных показателей.

Положения, выносимые на защиту

1. Фетоинфантильные потери среди детей, родившихся недоношенными, причиняют значительный социальный и экономический ущерб обществу, определяют общий уровень фетоинфантильных потерь, отрицательно влияют на репродуктивно-демографические показатели и среднюю продолжительность жизни населения.

2. Синдром респираторных расстройств у преждевременно родившихся младенцев определяет уровень заболеваемости и смертности детей периода новорожденности.

3. У недоношенных новорожденных с легкой и среднетяжелой формами РДС отмечаются достаточные резервы гипоталамо-гипофизарной и надпочечниковой систем. Стабилизация параметров гормонального статуса согласуется с клиническим улучшением состояния ребенка и наблюдается на 3—5 сутки жизни. Выявленные закономерности гормонального гомеостаза соответствуют фазам ранней неонатальной адаптации. Неадекватная концентрация ТТГ и кортизола в пуповинной крови и в первые сутки жизни у детей с тяжелой формой РДС является прогностическим критерием летального исхода заболевания. Использование дексаметазона для антенатальной профилактики РДС способствует благоприятному течению заболевания.

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на III объединенном съезде детских врачей и акушеров-гинекологов Чувашской Республики, г.Чебоксары (1992), на III Национальном конгрессе по профилактической медицине и валеологии, г. Санкт-Петербург (1996), на научной конференции “Медико-социальные аспекты здоровья и воспроизводства населения в России в 90-е годы”, Москва (1997), на научно-практической конференции молодых ученых Казанской государственной медицинской академии, г.Казань (1998), на V Национальном конгрессе по профилактической медицине и валеологии, г.Санкт-Петербург (1998), на II международном конгрессе по интегративной медицине “Синтез медицины Восток-Запад и современных технологий — путь в XXI век”, г.Пафос, Кипр (1998), на V Российской научно-практической конференции НПО “МедСоцЭкономИнформ” “Повышение эффективности служб здравоохранения Российской Федерации”, г.Чебоксары (1998), на V Конгрессе педиатров России, г.Москва (1999), на Поволжско-Уральской научно-практической конференции “Здоровье населения и оптимизация развития системы регионального здравоохранения”, г.Казань (1999), на VI Национальном конгрессе по профилактической медицине и валеологии,

г. Санкт-Петербург (1999), на научной конференции “Методические вопросы изучения и прогнозирования здоровья населения”, г. Москва (1999), на республиканской конференции по ВУИ в перинатальной медицине, г. Казань (1999), на совместном заседании проблемной комиссии по социальной медицине и организации здравоохранения и педиатрии КГМУ (1999).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ.

Внедрение в практику

Основные положения и выводы работы включены в лекционные курсы кафедры педиатрии и перинатологии, кафедры социальной медицины, экономики и управления здравоохранением Казанской государственной медицинской академии, результаты клинического исследования внедрены в работу родильного отделения Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста, включая таблицы, рисунки и список литературы. Основной текст составляет 145 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 72 таблицами и 58 рисунками. Библиографический указатель включает 127 отечественных и 133 иностранных источников литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы и объем исследований представлены в таблице. В соответствии с поставленными задачами исследование состояло из нескольких этапов. Вначале была разработана программа комплексного исследования, включающего изучение фетоинфантильных потерь недоношенных детей в различные периоды первого года жизни, заболеваемости, а затем и состояния гормонального статуса у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Т а б л и ц а

Этапы	Методы
1. Обоснование и разработка программы комплексного клинико-статистического исследования состояния здоровья и фетоинфантильных потерь недоношенных новорожденных в различные периоды первого года жизни	Аналитический
2. Изучение динамики отдельных репродуктивно-демографических показателей в Республике Татарстан в 1992—1998 годах	Статистический, медико-демографический, социально-гигиенический
3. Анализ динамики уровня и структуры причин смерти плодов и детей первого года жизни, родившихся недоношенными	Статистический
4. Изучение заболеваемости новорожденных, родившихся недоношенными, в акушерских стационарах	Статистический
5. Исследование гормонального статуса у недоношенных новорожденных	Клинико-лабораторный и радиоиммунный

Изучение репродуктивно-демографических показателей и медико-статистический анализ уровня и причин фетоинфантильных потерь детей, родившихся недоношенными, в Республике Татарстан в 1992—1998 годах проведен по данным отчетных форм Государственного комитета Республики Татарстан по статистике. Состояние заболеваемости новорожденных в акушерских стационарах изучено по материалам годовых статистических отчетов медицинских учреждений (форма № 32 “Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам”).

Объектом изучения в клинической части работы стали 157 новорожденных детей, в том числе 128 недоношенных, родившихся на сроке гестации 26—37 недель. Основную группу составили недоношенные новорожденные — 91 с признаками РДС разной степени выраженности, среди которых 40 были с легкой степенью заболевания, 18 — со средней степенью и 33 — с тяжелой степенью. Контрольную группу составили 37 условно здоровых новорожденных без призна-

ков РДС и асфиксии при рождении; в группу сравнения вошли 29 доношенных новорожденных. Всем новорожденным проведено изучение гормонального статуса радиоиммунным методом по концентрации в крови (включая пуповинную, а также на первые, третьи и пятые сутки жизни) тиреотропного гормона гипофиза — ТТГ, трийодтиронина — T_3 , тироксина — T_4 и кортизола.

Проведена математическая обработка полученной статистической и клинической информации, которая включала в себя группировку, расчет относительных и средних величин, оценку достоверности различий сравниваемых показателей, построение простых и сложных таблиц и графиков различных видов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-демографические показатели в Республике Татарстан в 1992—1998 годах характеризуются снижением рождаемости с 12,1 до 9,8, увеличением смертности с 10,6 до 12,0 и переходом естественного прироста населения, равного 1,5 в 1992 году, в естественную убыль населения, составившую в 1998 году минус 2,2 (в расчете на 1000 населения).

Установлено снижение уровня плодовитости женщин фертильного возраста с 49,4% до 37,5%, уменьшение данного показателя отмечено как в городской, так и в сельской местности.

Динамика суммарного коэффициента рождаемости отражает демографический переход к воспроизводству населения, не обеспечивающему даже простого численного замещения поколения родителей детьми. 60,9% семей в городской местности и 41,6% семей в сельской местности ограничиваются рождением одного ребенка, доля рождения третьего ребенка и последующих детей снизилась с 8,4% до 7,2% по городской местности и возросла с 17,8% до 20,8% по сельской местности.

Выявлена незначительная тенденция к росту доли преждевременных родов с 4,6% в 1992 году до 4,7% в 1996 году и снижение в 1998 году к исходному значению показателя.

Доля новорожденных, родившихся недоношенными, повысилась с 6,75% в 1992 году до 7,2% в 1994 году с последующим снижением этого показателя до 6,65% в 1998 году, при этом в структуре детей, родившихся недоношенными, родившиеся живыми составляют от 92,3% до 93,1%, родившиеся мертвыми — от 6,9% до 7,7%.

Показатель недонашиваемости снизился с 67,47 до 66,55 (на 1,4%), по городской местности он снизился с 69,49 до 67,77 (на 2,5%), по сельской местности — вырос с 55,0 до 58,04 (на 5,5%).

Одним из этапов нашего исследования стало изучение рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения показателя фетоинфантильных (плодово-младенческих) потерь, объединяющего мертворождаемость и младенческую смертность, среди детей, родившихся недоношенными.

На фоне снижения фетоинфантильных потерь в целом по Республике Татарстан с 27,9 до 23,7 (в расчете на 1000 родившихся живыми и мертвыми) фетоинфантильные потери среди родившихся недоношенными значительно выше (в среднем за изучаемый период 204,3) с небольшими колебаниями по годам наблюдения: ростом показателя в 1996 году по сравнению с 1992 годом на 4,1% и последующим снижением его к 1998 году на 1,9%. Соотношение фетоинфантильных потерь среди родившихся недоношенными и доношенными увеличилось с 13,96 : 1 в 1992 году до 20,18 : 1 в 1998 году как за счет снижения фетоинфантильных потерь среди родившихся доношенными, так и за счет роста — среди родившихся недоношенными (рис. 1).

В динамике структуры фетоинфантильных потерь среди родившихся недоношенными выявлены снижение доли мертворождаемости на 9,5% и рост доли младенческой смертности на 8,75%. В структуре младенческой смертности недоношенных детей установлено снижение ранней неонатальной смертности на 15,6% и рост как поздней неонатальной смертности на 8,15%, так и постнеонатальной смертности на 7,45%. Отмечено снижение доли перинатальной смертности в общей структуре фетоинфантильных потерь среди родившихся недоношенными с 82,6% до 70,9%.

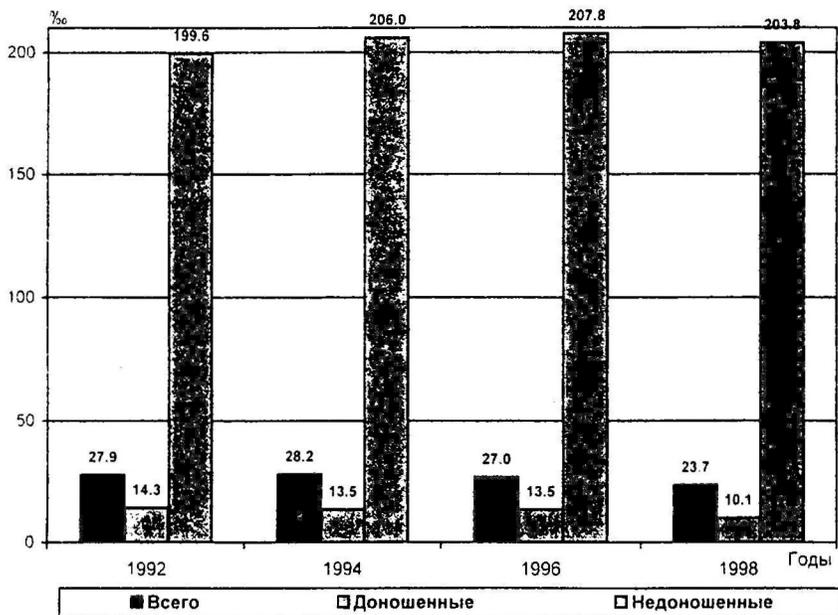


Рис.1. Фетоинфантильные потери среди детей, родившихся доношенными и недоношенными, в Республике Татарстан в 1992—1998 гг.

Выявлены существенные различия в структуре и динамике фетоинфантильных потерь среди детей, родившихся недоношенными, в городской и сельской местности. Исходные данные фетоинфантильных потерь недоношенных детей в 1992 году выше в сельской местности, чем в городской, за рассматриваемый период произошло увеличение этого показателя в городской местности и снижение — в сельской. Мертворождаемость среди недоношенных новорожденных в 1992 году выше в сельской местности, в последующем она постепенно снижается, причем это снижение более выражено в сельской местности. Исходные показатели младенческой смертности среди родившихся недоношенными также выше в сельской местности, в динамике установлен рост младенческой смертности в городской местности и снижение — в сельской. Ранняя неонатальная смертность, более высокая в 1992 году среди недоношенных новорожденных в

сельской местности, снижается как в городской, так и в сельской местности, снижение данного показателя в сельской местности более выражено. Поздняя неонатальная смертность значительно возросла в городской местности и несущественно снизилась в сельской местности. Постнеонатальная смертность, исходно более низкая в городской местности, имеет тенденцию к росту как в городской, так и в сельской местности.

В структуре причин ранней неонатальной смертности родившихся недоношенными новорожденных преобладает синдром респираторных расстройств (1992 год — 47,4%, 1998 год — 46,0%), второе ранговое место занимают родовые травмы, доля которых снизилась с 17,0% до 12,7%, третье ранговое место — врожденные аномалии, доля их уменьшилась с 10,1% до 9,3%.

Ранняя неонатальная смертность недоношенных новорожденных была выше аналогичного показателя у детей, родившихся доношенными, по городской местности в 28 раз как в 1992, так и в 1998 году, по сельской местности в 1992 году — в 11,3 раза, в 1998 году — в 19,8 раза.

В структуре поздней неонатальной смертности среди детей, родившихся преждевременно, первое ранговое место занимают врожденные аномалии, доля которых увеличилась с 37,05% до 38,9%, второе ранговое место — заболевания нервной системы и органов чувств, третье — болезни органов дыхания.

Среди причин постнеонатальной смертности у недоношенных детей в 1992 году первое-второе ранговое место занимали болезни органов дыхания и врожденные аномалии, третье — травмы и несчастные случаи, четвертое-пятое в равных долях — болезни желудочно-кишечного тракта и инфекционные заболевания. В 1998 году на первое ранговое место переместились болезни органов дыхания, второе-третье-четвертое ранговые места заняли врожденные аномалии, травмы и несчастные случаи, болезни нервной системы и органов чувств.

Постнеонатальная смертность у детей, родившихся преждевременно, превышала данный показатель у доношенных детей по городской местности в 1992 году в 3,9 раза, в

1998 году — в 4,3 раза, по сельской местности в 1992 году — в 2,4 раза, в 1998 году — в 5,7 раза.

Таким образом, установлено, что в течение изучаемого периода уровень фетоинфантильных потерь у недоношенных детей во все периоды первого года жизни был значительно выше, чем у детей, родившихся в срок.

В числе основных причин потерь среди преждевременно родившихся детей в раннем неонатальном периоде преобладает синдром респираторных расстройств, в позднем неонатальном периоде — врожденные аномалии, в постнеонатальном периоде — болезни органов дыхания.

В условиях низкого уровня рождаемости обеспечение выживаемости и предупреждение преждевременных потерь детей, родившихся недоношенными, является одной из важнейших проблем перинатальной медицины.

Изучена заболеваемость новорожденных, родившихся недоношенными, в акушерских стационарах. Показано, что заболеваемость недоношенных детей возросла с 737,1 до 1424,1, или в 1,93 раза, и более чем в 3 раза превысила заболеваемость новорожденных, родившихся в срок. Рост заболеваемости имеет место как в городской, так и в сельской местности. В структуре причин заболеваемости новорожденных, родившихся недоношенными, первое ранговое место занимает синдром респираторных расстройств, доля которого в структуре заболеваемости составляла в 1992 году 21,1%, в 1998 году — 21,8%, второе ранговое место заняли асфиксия и гипоксия, далее следуют родовые травмы и врожденные аномалии.

Таким образом, анализ причин ранней неонатальной смертности и заболеваемости в акушерских стационарах новорожденных, родившихся недоношенными, выявил значительное преобладание синдрома респираторных расстройств (респираторного дистресс-синдрома).

В связи с этим поиск возможности прогнозирования развития и исхода респираторного дистресс-синдрома (РДС) на основе изучения гормонального статуса в крови недоношенных детей (кортизола, тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов — T_3 и T_4 , имеющих прямое и опосредованное отношение к созреванию сурфактанта) является актуальным.

У пациентов на фоне РДС различной степени тяжести и с благополучным исходом к концу раннего неонатального периода выявлены общие закономерности динамики гормонального статуса. Уровни гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) на протяжении ранней адаптации оставались ниже уровня этих гормонов у недоношенных контрольной группы. Значения показателей T_3 и T_4 , зафиксированные на 5 сутки жизни у выживших недоношенных детей, приближались к таковым у условно здоровых. Концентрация ТТГ при РДС была в среднем более высокой по сравнению с детьми контрольной группы на протяжении всего периода ранней неонатальной адаптации, оставаясь в пределах возрастной нормы. Посуточная динамика концентрации ТТГ у недоношенных с легкой степенью РДС была идентична таковой у условно здоровых новорожденных.

Концентрация кортизола у новорожденных с легкой степенью РДС была ниже средних значений, полученных в контрольной группе, в пуповинной крови и на 1 сутки жизни; на 3 сутки жизни у больных детей отмечался рост содержания кортизола в крови, достоверный по отношению к данным контрольной группы ($p < 0,01$) с последующей тенденцией к снижению данного параметра на 5 сутки жизни.

В крови у новорожденных с РДС средней степени тяжести в первые сутки жизни отмечалось незначительное снижение концентрации ТТГ, затем подъем ее на 3 сутки и статистически достоверное уменьшение уровня данного гормона к 5 дню жизни по отношению к уровню гормона у детей контрольной группы ($p < 0,01$). Снижение уровня ТТГ в 1 сутки жизни совпадает с клиническим улучшением течения РДС у этих недоношенных детей.

Содержание кортизола у недоношенных с РДС средней степени тяжести в течение острой фазы адаптации (в пуповинной крови и в течение 1 суток жизни) оставалось ниже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). На 3 сутки жизни у этих новорожденных отмечается увеличение уровня кортизола в крови, рост содержания кортизола становится статистически достоверным ($p < 0,01$) по сравнению с концентрацией кортизола в крови детей контрольной группы, которая достигает минимума именно на 3 сутки жизни.

Наиболее интересная картина изменения концентрации гормонов в крови получена у недоношенных с тяжелой формой РДС (33 ребенка), при этом были установлены некоторые особенности концентрации гормонов, в частности ТТГ и кортизола, у младенцев с благополучным исходом заболевания (выжившие — 22 ребенка) и у умерших детей — 11 (33,3%) (рис. 2).

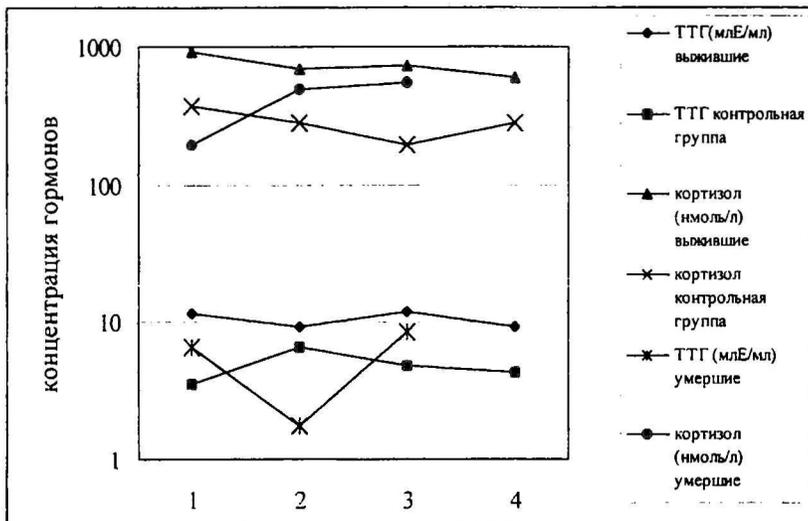


Рис.2. Динамика концентраций ТТГ и кортизола у недоношенных новорожденных с РДС тяжелой степени: 1 — пуповинная кровь, 2 — первые сутки, 3 — третьи сутки, 4 — пятые сутки.

При изучении гормонального статуса у новорожденных, выживших на фоне тяжелого РДС, установлено, что динамика его параметров подобна гормональному гомеостазу, зафиксированному у недоношенных, перенесших РДС средней степени тяжести, однако на протяжении всего времени наблюдения уровень кортизола у этих новорожденных сохранялся выше его значений у недоношенных контрольной группы. На 5 сутки жизни содержание кортизола у выживших недоношенных с тяжелой формой РДС снижается, приближаясь к уровню, зафиксированному у других недоношенных, что соответствует концу острой фазы адаптации.

Данное обстоятельство позволило заключить, что изначально адекватная секреция жизненно важных гормонов к моменту рождения ребенка и в первые сутки жизни обеспечивает благополучный исход РДС.

Иные данные гормональных параметров были получены у новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, по причине тяжелого РДС, причем при патологоанатомическом исследовании диагноз РДС был подтвержден как основной в 9 (81,8%) случаях.

Так, концентрация гормонов щитовидной железы в крови у детей данной группы имела следующую динамику: содержание T_3 и T_4 в пуповинной крови и в течение первых суток жизни было сниженным ($p < 0,01$) по отношению к контролю.

Только к 3 суткам жизни у умерших новорожденных был выявлен достоверный прижизненный подъем уровня содержания T_3 по отношению к концентрации гормона в пуповинной крови, тогда как у новорожденных, перенесших среднюю и тяжелую форму РДС, отмечается снижение концентрации T_3 в крови, по всей видимости, связанное с повышенной его утилизацией; обращает на себя внимание тот факт, что на 3 сутки жизни уровень T_4 был ниже уровня, зафиксированного в крови умерших недоношенных новорожденных в пуповинной крови, чего не было отмечено ни в одной из групп.

Концентрация ТТГ в пуповинной крови у умерших новорожденных была выше уровня ТТГ у условно здоровых недоношенных. Но уже в первые сутки жизни выявлено достоверное снижение концентрации ТТГ в крови у умерших новорожденных по сравнению с контрольной группой. На третьи сутки жизни содержание ТТГ у этих детей вновь становится выше содержания гормона в крови новорожденных контрольной группы.

Средняя концентрация кортизола в пуповинной крови у умерших новорожденных была ниже от средних значений этого гормона у детей всех остальных групп, в том числе и контрольной. В течение первых и третьих суток жизни у этих детей наблюдалось увеличение содержания кортизола в крови, тогда как у недоношенных новорожденных, выживших после перенесенного РДС различной степени тяжести,

отмечалось снижение концентрации кортизола на 1 сутки, по сравнению с уровнем гормона в пуповинной крови, а увеличение его содержания было зафиксировано на 3 сутки жизни.

Подобная динамика концентраций тиреотропного гормона гипофиза и кортизола в крови у недоношенных детей с тяжелой формой РДС соответствует фазе истощения адаптационных систем, очевидно уже к моменту рождения, обеспечивая состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности со смертельным исходом. Показатели порогового уровня в пуповинной крови для кортизола ниже $193,4 \pm 15,39$ нмоль/л и для ТТГ ниже $6,53 \pm 0,54$ мЕ/мл, а в первые сутки жизни для кортизола ниже $487,9 \pm 8,89$ нмоль/л и для ТТГ — $1,76 \pm 0,17$ мЕ/мл могут быть расценены прогностически неблагоприятными для исхода РДС. Выявленные нами закономерности динамики гормонального статуса у недоношенных новорожденных подтверждают гипотезу Н.В. Кобозевой (1986) о том, что именно ТТГ и кортизол играют наиболее важную роль в ранней неонатальной адаптации.

В условиях роста числа рождений недоношенных детей, в том числе глубоконедоношенных, риск развития РДС у которых чрезвычайно высок, а возможности отечественной неонатальной медицины для использования заместительной терапии сурфактантом в настоящее время ограничены, возникает необходимость более широкого применения антенатальной профилактики РДС.

Исследование клинического и гормонального статуса у 23 недоношенных, получивших антенатально профилактику РДС дексаметазоном, показало, что назначение этого лекарственного препарата беременной не предотвращает развитие РДС у ребенка, но уменьшает выраженность клинических проявлений болезни, снижает частоту летального исхода. Это согласуется с данными гормонального статуса у этих детей: при относительно низких значениях уровней ТТГ и кортизола в пуповинной крови отмечается быстрая их тенденция к стабилизации, свойственная детям контрольной группы уже к третьим суткам жизни.

Таким образом, в ходе комплексного медико-статистического и клинико-радиоиммунного исследования изучены

основные тенденции, причины, структура и факторы фетоинфантильных потерь детей, родившихся недоношенными, выделены их особенности в городской и сельской местности, проанализирована заболеваемость недоношенных новорожденных в акушерских стационарах, показана динамика изменения гипофизарной, тиреоидной и надпочечниковой секреции у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), а также возможности ранней диагностики и коррекции течения и исхода данного заболевания.

Это позволило обосновать рекомендации по усилению внимания службы охраны материнства и детства к проблеме недоношенности как одному из важных компонентов снижения младенческой смертности и фетоинфантильных потерь, сохранения жизни и укрепления здоровья каждого родившегося ребенка.

ВЫВОДЫ

1. Недоношенные дети, составляя в среднем 6,9% среди всех родившихся, определяют 17,5% уровня заболеваемости новорожденных в акушерских стационарах и 56,35% уровня фетоинфантильных потерь. Величина плодово-младенческих потерь среди преждевременно родившихся детей в 16,2 раза больше, чем среди доношенных. Эти потери наносят значительный социальный ущерб, сокращая ожидаемую продолжительность жизни на 0,30 года.

2. Выявлены следующие медико-статистические закономерности фетоинфантильных потерь детей, родившихся недоношенными, в Республике Татарстан в 90-е годы:

фетоинфантильные потери среди преждевременно родившихся детей остаются стабильно высокими (в среднем 204,3%) и не имеют тенденцию к снижению. В динамике структуры этих потерь отмечен рост поздней неонатальной (с 16,6% до 29,3%; на 76,5%) и постнатальной (с 18,1 до 30,0%; на 65,7%) смертности при снижении ранней неонатальной (с 92,1 до 78,6%; на 14,7%);

в возрастной структуре фетоинфантильных потерь среди детей, родившихся недоношенными, преобладает ранняя неонатальная смертность (в среднем 44%), второе место за-

нимает мертворождаемость (34,8%), далее следуют потери в постнеонатальном (11,3%) и позднем неонатальном (9,9%) периодах (среди контингента доношенных детей указанные показатели соответственно составляют 21,6; 38,3; 31,7; 8,4%);

за счет снижения показателей фетоинфантильных потерь в городской и увеличения — в сельской местности произошло заметное выравнивание их в городе и на селе: если в 1992 году различие составляло 20,5%, то в 1998 году оно уменьшилось до 5,2%.

3. Основными причинами фетоинфантильных потерь живых детей, родившихся недоношенными, явились: в раннем неонатальном периоде — синдром респираторных расстройств (46%), в позднем неонатальном периоде — врожденные аномалии (38,9%), в постнеонатальном периоде — болезни органов дыхания (26,7%).

4. Заболеваемость детей, родившихся недоношенными, в акушерских стационарах увеличилась в 1,9 раза и значительно превышает заболеваемость детей, родившихся доношенными (1424,1‰ против 432,7‰). Она выросла как в городской, так и в сельской местности. Ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных, родившихся недоношенными, занимает синдром респираторных расстройств (21,8%).

5. У недоношенных новорожденных детей с неосложненными формами РДС выявлены значительные резервы гормональной адаптации в раннем неонатальном периоде: состояние гипофизарной, тиреоидной и надпочечниковой систем с адекватной секрецией ТТГ, T_3 , T_4 и кортизола определяет степень дыхательных расстройств и благоприятный исход заболевания.

6. Истощение гормонального гомеостаза при рождении и в первые сутки жизни предопределяет летальный исход у недоношенных новорожденных с РДС. Снижение содержания гормонов ниже указанных пороговых значений (в пуповинной крови: уровень кортизола $193,4 \pm 15,39$ нмоль/л и уровень ТТГ $6,53 \pm 0,54$ мЕ/мл, в течение первых суток жизни: уровень кортизола $487,9 \pm 8,89$ нмоль/л и ТТГ $1,76 \pm 0,17$ мЕ/мл) требует проведения адекватной опережающей терапии. Антенатальная профилактика РДС дексаметазоном улучшает состояние гормонального гомеостаза и прогноз заболевания у недоношенных новорожденных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ввести показатель фетоинфантильных потерь в перечень государственных и отраслевых статистических показателей как информативный индикатор потерь всех жизнеспособных детей и проводить его дифференцированное изучение среди детей, родившихся доношенными и недоношенными.

2. В целях приоритетного изучения и анализа статистики недоношенности, состояния заболеваемости и смертности детей, родившихся недоношенными, необходимо внести изменения в официальную отчетную форму "Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам" (форма № 32, утверждена постановлением Госкомстата России от 26 июня 1999 года № 49), так как эта форма, как и предыдущая (1993 год) не учитывает всех современных представлений о критериях недоношенности.

3. Учитывая, что недоношенность, особенно высокой степени, может отразиться на состоянии соматического и психического здоровья ребенка в будущем, целесообразно ввести обязательную отметку об этом в паспортной части "Индивидуальной карты развития ребенка" (форма № 112/у), даже если в ближайшие месяцы после рождения недоношенным ребенком догоняет своих сверстников в основных показателях физического и интеллектуального развития.

4. В целях углубленного дифференцированного изучения младенческой смертности детей, родившихся доношенными и недоношенными, необходимо ввести в "Медицинское свидетельство о смерти" (форма № 106/у-98, утверждена приказом Минздрава Российской Федерации № 241 от 7 августа 1998 года) отдельный учет доношенных и недоношенных не только в строке 5 (для детей, умерших в возрасте от 6 дней до 1 месяца), но и в строке 6 (для детей, умерших в возрасте от 6 дней до 1 года).

5. При угрозе преждевременных родов и в случае ее реализации необходимо проводить исследование уровня ТТГ, кортизола, T_3 и T_4 в пуповинной крови и в первые сутки жизни для выявления прогноза развития и степени тяжести РДС у недоношенных детей с целью назначения адекватной, соответствующей степени тяжести терапии. Пороговые

значения для развития неблагоприятного прогноза составляют: в пуповинной крови уровень кортизола — $193,40 \pm 15,39$ нмоль/л и уровень ТТГ $6,53 \pm 0,54$ мЕ/мл; в первые сутки жизни уровень кортизола $487,9 \pm 8,89$ нмоль/л и уровень ТТГ $1,76 \pm 0,17$ мЕ/мл в крови.

6. Для антенатальной профилактики РДС у недоношенных детей целесообразно рекомендовать более широкое использование дексаметазона у беременных с угрозой преждевременных родов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рыбкина Н.Л., Фазлеева Л.К. Состояние антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей // Актуальные проблемы неонатологии: Материалы III объединенного съезда детских врачей и акушеров-гинекологов Чувашской Республики. — Чебоксары, 1992. — С. 86—88.

2. Диабетическая фетопатия: диагностика и возможности коррекции / Nagey D., Gewolb I., Кузнецова А.В., Рыбкина Н.Л. // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 1. — С. 23—24.

3. Никольская Л.А., Рыбкин Л.И., Рыбкина Н.Л. Здоровье новорожденных детей как интегральный показатель состояния здоровья поколения // Тез. докл. III Нац. конгресса по профилактической медицине и валеологии, 28—31 мая 1996 г. — СПб., 1996. — С. 114—115.

4. Рыбкина Н.Л. Гормональный статус у здоровых доношенных и недоношенных новорожденных // Тез. докл. науч.-практ. конф. молодых ученых / МЗ РФ, КГМА. — Казань, 1998. — С. 143—144.

5. Рыбкина Н.Л. Эффективность антенатальной профилактики СДР дексаметазоном // Тез. докл. науч.-практ. конф. молодых ученых / МЗ РФ, КГМА. — Казань, 1998. — С. 142—143.

6. Рыбкина Н.Л. Профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных // Тез. докл. V Нац. конгресса по профилактической медицине и валеологии, 21—24 июня 1998 г. — СПб., 1998. — С. 141.

7. Рыбкина Н.Л., Глушаков А.И. Сравнительный анализ состояния здоровья доношенных и недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде // Тез. докл. V Нац. конгресса по профилактической медицине и валеологии, 21—24 июня 1998 г. — СПб., 1998. — С. 141—142.

8. Рыбкина Н.Л., Кузнецова А.В. Значение гормонального статуса в диагностике и профилактике синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных // Синтез медицины Восток-Запад и современных технологий — путь в XXI век: Тез. докл. II междунар. конгресса по интегративной медицине, Пафос (Кипр). — 1998. — С.124—126.

9. Зыятдинов К.Ш., Рыбкин Л.И., Рыбкина Н.Л. Воспроизводство населения // Здоровье населения Республики Татарстан на пороге третьего тысячелетия: Моногр. /Под ред. И.Г. Низамова, К.Ш. Зыятдинова. — Гл. 1, разд.1.2, 1.3.— Казань: Медицина, 1999. — С. 22—37.

10. Кузнецова А.В., Рыбкина Н.Л., Бушуйкина О.Б. Зависимость клиники респираторного дистресс-синдрома (RDS) от уровня гормонов в крови у недоношенных новорожденных //Материалы Конгресса педиатров России, 16—18 февр. 1999 г. — М., 1999. — С. 225—226.

11. Рыбкина Н.Л. Актуальные проблемы статистики недоношенности //Вопросы изучения и прогнозирования здоровья населения: Материалы науч. конф.: Бюл. НИИ социал. гигиены, экон. и упр. здравоохранением им. Н.А. Семашко: Темат. вып. — М., 1999. — С. 207—209.

12. Рыбкина Н.Л. Динамика заболеваемости недоношенных новорожденных в акушерских стационарах // Здоровье населения и оптимизация развития системы регионального здравоохранения (медико-социальные, экономические и организационно-управленческие аспекты): Материалы Поволжско-Уральской науч.-практ. конф., 11 июня 1999 г.: В 2 ч. — Казань: Медицина. — 1999. — Ч.1. — С.200—201.

13. Рыбкина Н.Л. Состояние здоровья недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде // Тез. докл. VI Нац. конгресса по профилактической медицине и валеологии, 16—20 июня 1999 г.— СПб., 1999. — С. 113.

14. Организация и качество оказания медицинской помощи сельскому населению Республики Татарстан в 1998 году: Информ.-аналит. бюл. / Под ред. К.Ш. Зыятдинова. — Казань, 1999. — 70 с.

15. Состояние здоровья сельского населения: реальность и статистические характеристики/ Зыятдинов К.Ш., Низамов И.Г., Рыбкин Л.И., Дубровский А.В., Рыбкина Н.Л. // Вопросы изучения и прогнозирования здоровья населения: Материалы науч. конф.: Бюл. НИИ социал. гигиены, экон. и упр. здравоохранением им. Н.А. Семашко: Темат. вып. — М., 1999. — С. 127—131.

2-00

Лицензия № 0092 от 10.07.97 г.
выдана Министерством информации и печати РТ.

Подписано в печать 29.03.2000 г. Формат 60×84 1/16.
Бумага писчая. Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 116 экз. Заказ Т-20.

Отдел оперативной полиграфии РМБИЦ МЗ РТ.
420059 Казань, ул.Хади Такташа, 125