

УДК: 616.23/24-007.17.-036.17-053.32-08
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.4

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ ВАЖКОСТІ

О.П. Борисюк, Д.О.Добрянський

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України
(м. Львів Україна)

Резюме

Важка бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається однією з основних причин захворюваності і смертності значно недоношених дітей. Метою роботи було визначити основні клінічні проблеми значно недоношених немовлят з помірно важкою або важкою БЛД й оцінити особливості їх комплексного лікування.

Матеріали та методи. У когорті зі 166 недоношених дітей, які народились з масою тіла ≤ 1500 г, гестаційним віком ≤ 32 тижнів і потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) з першої доби життя, у 59 немовлят (36 %) було діагностовано БЛД. Діагноз встановлювали за клінічним визначенням Jobe & Bancalari. Для уточнення важкості БЛД у скоригованому віці (СВ) 36 тижнів виконували фізіологічний тест в модифікації Walsh та співавт. Помірно важку або важку БЛД було виявлено у 21 дитини (основна група). Групу порівняння утворили 38 немовлят з легкою формою захворювання.

Результати. Діти, в яких сформувалась помірно важка або важка БЛД, частіше народжувались від матерів з уrogenітальними інфекціями в анамнезі і фебрильною температурою тіла під час пологів, мали вищу частоту раннього неонатального сепсису і перивентрикулярної лейкомаляції. Перебіг захворювання характеризувався погіршенням респіраторного статусу в ранньому постнеонатальному періоді з потребою призначати стероїди і діуретики, ускладнювався появою нападів бронхообструкції у третини пацієнтів, а також легеневої гіпертензії (майже у 25 % випадків), яка часто була резистентною до лікувальних заходів і супроводжувалась прогресуванням ознак лівошлуночкової серцевої недостатності. Ці діти вимагали тривалої дихальної підтримки і лікування в спеціалізованих неонатологічних відділеннях.

Висновки. Формування важкої або помірно важкої форми БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують ШВЛ з першої доби життя, у більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тижнів і формального встановлення важкості захворювання. Про це насамперед свідчить резистентність до стандартного комплексу лікувальних заходів в ранньому і пізньому неонатальному періодах. Оскільки лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, затратним, часто симптоматичним і малоефективним, основні зусилля слід спрямовувати на профілактику цього захворювання.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; важкість; лікування; профілактика; значно недоношені немовлята.

Вступ

Удосконалення перинатальної допомоги дозволило досягнути суттєво кращих показників виживання надзвичайно недоношених новонароджених. Водночас, шкідливий вплив численних анте- і постнатальних чинників на незрілий організм дитини в критичні періоди життя і розвитку призводить до формування у них хронічної патології. Так, однією з найважливіших медичних проблем найменших пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених є бронхолегенева дисплазія (БЛД) – хронічне мультисистемне захворювання, з яким пов'язані не лише тривала госпіталізація, високий ризик ускладнень і смерті, а і значний тривалий фізичний, психологічний, соціальний та економічний тягар для родин хворих дітей. БЛД виникає в період новонародженості, однак, за своєю природою є хронічним захворюванням. І хоча чимало досліджень свідчать, що з віком функція легень у хворих дітей може поліпшуватись, проте, у значній кількості з них внаслідок структурних змін в дихальних шляхах і легеневій тканині, розвиваються хронічні бронхолегеневі процеси, які зберігаються протягом усього життя. Окрім того, формування БЛД є незалежним чинником ризику затримки фізичного і психомоторного розвитку, додаткових неврологічних порушень, ретинопатії

недоношених тощо [1], визначаючи вищу загальну захворюваність і смертність таких дітей в ранньому віці [2].

У США БЛД щороку діагностують у близько 15000 немовлят [3]. Відповідно в Україні мова може йти за приблизно 1500 дітей, в яких щороку встановлюється наявність цієї патології. Враховуючи хронічну природу захворювання, сумарна кількість хворих дітей стрімко збільшується. За даними Національного інституту здоров'я дитини і людського розвитку (NICHD) [4] частота БЛД у надзвичайно недоношених дітей (термін гестації < 28 тиж.) за клінічним визначенням (що враховує сумарну тривалість кисневої залежності впродовж мінімум 28 днів, а також потребу призначати певну концентрацію додаткового кисню у скоригованому віці [СВ] 36 тиж.) [5] становить 68 %, за фізіологічним визначенням (що враховує потребу призначати додатковий кисень у СВ 36 тиж) – 42 % [6].

Результати когортного дослідження, яке виконувалось у 2008-2009 рр. на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, показали, що частота БЛД у вітчизняній когорті значно недоношених немовлят (термін гестації < 32 тиж.) за клінічним визначенням становить 25,5 %, і майже у третини з них розвиваються по-

мірно важка і важка форми [7].

Особливості діагностики БЛД, зокрема, терміни встановлення діагнозу наприкінці неонатального періоду і в 36 тиж. скоригованого віку (СВ), обумовлюють труднощі у визначенні межі, яка відокремлює профілактичні втручання від терапевтичних та визначає їх доцільність. Ефективність відомих на сьогоднішній день заходів, які потенційно можуть зменшувати ураження незрілих легень, є недостатньо визначеною (через широкий довірчий інтервал показників ефективності або шкоди, а також ризик серйозних негативних наслідків [8]). І хоча за останні роки вдалось зменшити ризик ураження легень у більш зрілих передчасно народжених дітей, БЛД надалі залишається однією з основних причин захворюваності і смертності надзвичайно недоношених немовлят. Проте, стандартизованих рекомендацій щодо оптимального лікування найменших пацієнтів з важкою БЛД все ще немає.

Мета роботи – визначити основні клінічні проблеми значно недоношених немовлят з помірно важкою або важкою бронхолегеневою дисплазією й оцінити особливості їх комплексного лікування.

Матеріал і методи

У когорті зі 166 недоношених дітей, які народились з масою тіла ≤ 1500 г, гестаційним віком ≤ 32 тиж. і потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) з першої доби життя, у 59 немовлят (36%) було діагностовано БЛД. Усі діти перебували під спостереженням від початку госпіталізації у відділення інтенсивної терапії до виписки з неонатологічного стаціонару Львівської обласної клінічної лікарні.

Щоби проаналізувати особливості клінічного перебігу важких форм БЛД, ми об'єднали в основну групу дітей з помірно важкою і важкою БЛД (разом 21 дитина). 38 немовлят з легкою формою захворювання утворили групу порівняння.

Діагноз БЛД встановлювали за клінічним визначенням Jobe & Bancalari [5]. У дітей, які потребували дихальної підтримки впродовж неонатального періоду, попередній діагноз БЛД виставляли на 28 день життя, а важкість захворювання визначали у СВ 36 тиж. Якщо на момент досягнення СВ 36 тиж немовлята, отримуючи «ефективну» концентрацію кисню $< 30\%$, підтримували рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) у межах 90-96% або за умови призначення $\geq 30\%$ кисню мали $SpO_2 > 96\%$, для уточнення важкості БЛД виконували фізіологічний тест в модифікації Walsh та співавт. [6]. Як уже зазначалось, у 15 немовлят було діагностовано помірно важку, а у 6 – важку БЛД. 38 дітей вижили з легкою формою захворювання.

До моменту досягнення пацієнтами СВ 36 тиж, смерті або виписки з лікарні в динаміці оцінювали наявність усіх захворювань, застосовані методи та результати лікування. Зокрема, порівнювали важкість загального стану на момент госпіталізації у відділення за шкалою SNAPPE-II [11], загальну тривалість ШВЛ і її першого періоду, тривалість неінвазивної дихальної підтримки (створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах

[CPAP], ШВЛ через носові канюлі) й оксигенотерапії, успішність екстубації і потребу повторних інтубацій, необхідність додаткового медикаментозного лікування (стероїди, діуретики, бронходилататори, дексаметазон, силденафіл тощо).

Окрім стандартного лікування, 19 дітей отримували профілактичну протизапальну терапію кофеїном і гідрокортизоном з першої доби життя в рамках рандомізованого клінічного дослідження (7-33% в основній групі і 12-32% у групі порівняння; $p > 0,05$) [12], решта 40 новонароджених – стандартне лікування.

У ВІТН використовували стандартні протоколи дихальної підтримки, забезпечення стабільної гемодинаміки, парентерального і мінімального ентерального харчування, призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів, корекції анемії, метаболічних порушень тощо. У всіх дітей безперервно спостерігали за станом життєвих функцій. Стандартний комплекс додаткових лабораторних обстежень включав повний загальний аналіз крові, газовий склад артеріальної крові, рівень електролітів, глюкози і білірубину.

Наявність відкритої артеріальної протоки і легеневої гіпертензії діагностували на підставі клінічних даних та результатів ехокардіографічного (ЕхоКГ) обстеження.

Діагноз сепсису встановлювали за позитивною культурою крові і/або клініко-лабораторними ознаками [11]. Розрізняли ранню (у разі виникнення до 72 год життя) і пізню (після 72 год життя) форми захворювання.

Постнатальний фізичний розвиток оцінювали за діаграмами нормативного фізичного розвитку недоношених немовлят [12].

У роботі використано стандартні методи описового і порівняльного статистичного аналізу із застосуванням критеріїв Стьюдента і Мана-Уїтні. Показники з нормальним розподілом представлені як середнє \pm стандартне відхилення (SD). Непараметричні дані представлені як медіану [нижній і верхній квартилі]. Усі результати вважали достовірними, якщо $p < 0,05$.

Результати

Середня маса тіла при народженні немовлят в основній групі була $1007,14 \pm 253,40$ г проти $1018,55 \pm 220,92$ г у групі порівняння ($p > 0,05$); а гестаційний вік, - відповідно $27,38 \pm 2,16$ тиж проти $27,55 \pm 1,59$ тиж ($p > 0,05$). Частки хлопчиків і дітей, замалих до терміну гестації, в обох групах також істотно не відрізнялись (табл. 1).

У матерів немовлят, в яких формувалась помірно важка і важка БЛД, частіше, ніж у матерів дітей, які вижили з легкою БЛД, в анамнезі виявляли урогенітальні інфекції (11 (52%) проти 9 (24%) випадків; $p < 0,05$) і фебрильну температуру під час пологів (відповідно 4 (19%) проти 1 (3%) випадку; $p < 0,05$). Проте, за частотою хоріоамніоніту, встановленого за клінічними ознаками, достовірної відмінності між групами не було (табл. 1). Сформовані групи також не відрізнялись за частотою інших важливих ускладнень перебігу вагітності та пологів, антенатального призначення антибіотиків і стероїдів (табл. 2).

Частка дітей, які потребували реанімаційних

заходів після народження і мали оцінку за Апгар на 5 хв. менше 4 балів, була майже однаковою у групах. Більшість немовлят відразу після народження потребували інтубації (14 (67%) в основній групі і 27 (71%) у групі порівняння; $p > 0,05$) з наступною апаратною ШВЛ. Оцінка за шкалою SNAPPE-II в першу добу госпіталізації достовірно не відрізнялась між групами, однак була вищою у дітей з важкими формами БЛД, що свідчило про більш значне порушення загального стану (відповідно 38 [33; 44] балів проти 34 [32; 44] балів у новонароджених із групи порівняння; $p > 0,05$).

Рентгенологічно респіраторний дистрес-синдром (РДС) 3-4 стадії діагностували в 11 (52 %) немовлят, в яких в подальшому формувалась помірно важка або важка БЛД, й у 22 (58 %) дітей з легшими формами захворювання ($p > 0,05$). Екзогенний сурфактант з лікувальною метою вводили 15 (71%) і 33 (86%) немовлятам відповідно ($p > 0,05$). Частота важких внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) (3-4 ступеня) була приблизно однаковою в групах, натомість, перивентрикулярну лейкомаляцію (ПВЛ) вірогідно час-

тіше діагностували в немовлят з важкою і помірно важкою БЛД (відповідно 7 (33%) проти 3 випадків (5%) у групі дітей з легкою БЛД; $p < 0,05$).

Відсоткова кількість випадків раннього неонатального сепсису була вищою в немовлят з важкою БЛД (11 випадків – 52 % проти 11 випадків – 29%), хоча статистично значущої відмінності між групами не було ($p > 0,05$).

Основні зусилля після госпіталізації дітей у ВІТН були спрямовані на мінімізацію вторинного ушкодження легень завдяки застосуванню сучасних режимів ШВЛ (SIMV, AC, PSV) і неінвазивної вентиляції під контролем показників пульсоксиметрії, графічного моніторингу і газового складу артеріальної крові, а також максимальному скороченню тривалості ендотрахеальної ШВЛ (раннє призначення метилксантинів, активне відлучення від ШВЛ тощо). Після екстубації застосовували СРАР або неінвазивну назальну ШВЛ. Прийнятними межами сатурації у гострому періоді легеневого захворювання вважали 88-92 %, у дітей з БЛД – 92-95%, а у випадках, ускладнених легеневою гіпертензією, – 94-96%.

Таблиця 1

Порівняльна частота інфекційних чинників ризику й ускладненого перебігу вагітності і пологів у групах

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
К-ть випадків інфекційної патології у матерів під час вагітності	14 (67) ¹	19 (51)	> 0,05
Урогенітальні інфекції під час вагітності	11 (52)	9 (24)	< 0,05
Призначення антибіотиків до пологів	3 (14)	8 (21)	> 0,05
Обтяжений акушерський анамнез	5 (23)	7 (18)	> 0,05
Аntenатальне призначення стероїдів	8 (38)	15 (39)	> 0,05
Багатоплідна вагітність	4 (19)	8 (21)	> 0,05
Кесарський розтин	9 (43)	16 (42)	> 0,05
Чоловіча стать	10 (48)	20 (53)	> 0,05
Тривалий безводний період (> 24 год)	6 (30)	8 (21)	> 0,05
Клінічні ознаки хоріоамніоніту	7 (33)	11 (29)	> 0,05
Підвищення температури тіла у матері >38°C в пологах	4 (19)	1 (3)	< 0,05
Відшарування плаценти	6 (29)	5 (13)	> 0,05
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	0	2 (5)	> 0,05

Примітка: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

У дітей з легкою формою захворювання майже удвічі частіше вдалося уникати повторних інтубацій трахеї і ШВЛ (відповідно 19 (50%) проти 6 (29%) випадків; $p > 0,05$). Утримати більше немовлят з важкою БЛД продовжували потребувати ШВЛ на 7 добу життя (відповідно 11 (52 %) проти 7 (18%); $p < 0,05$). Залежність від дихальної підтримки і додаткового призначення кисню у більшості з цих новонароджених зберігалась упродовж неонатального періоду. Так, у віці 28 днів на СРАР все ще знаходились 9 (42%) дітей з основної групи проти 5 (13%) немовлят із групи порівняння ($p < 0,05$). Решта отримували вільний потік кисню. Загальна тривалість ШВЛ, неінвазивної дихальної підтримки (НДП) й оксигенотерапії у немовлят, в яких формувалась помірно важка або важка БЛД, була достовірно більшою, ніж у дітей з легкою формою захворювання. Специфічний метод НДП,

який застосовували після первинної екстубації, не був пов'язаний з ризиком повторної інтубації і формуванням важких форм БЛД (табл. 3).

Для зменшення тривалості ШВЛ використовували метилксантини – еуфілін і кофеїн у стандартних дозах. Оскільки кофеїну цитрат, який широко використовується у світі, на момент виконання дослідження не входив до переліку зареєстрованих лікарських засобів в Україні, 19 дітям, залученим в окреме рандомізоване дослідження, призначали кофеїну бензоат натрію (спеціальний дозвіл Державного фармакологічного центру МОЗ України № 8303/2.1.2-4 від 25.11.2008 р. на використання препарату кофеїну бензоат натрію у рамках планового дослідження) [10]. Його отримали 7 (33 %) немовлят в основній групі і 12 (32 %) дітей із групи порівняння ($p > 0,05$). Решті дітей призначали еуфілін. Вік призначення метилксантинів у групах становив відповідно 25 [8;

198] год. і 34,5 [3; 120] год. Діти, в яких формувались важчі форми БЛД, потребували тривалішого призна-

чення цих препаратів (59 [45; 72] днів проти 41 [27; 55] дня у дітей з легкою БЛД; $p < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняльні особливості перебігу неонатального періоду і частота супутньої патології у новонароджених з обох груп

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
Інтубація трахеї в пологовому приміщенні	14 (67) ¹	27 (71)	> 0,05
Повна реанімація ²	1 (5)	1 (3)	> 0,05
Оцінка за Апґар на 5 хв. < 4 балів	3 (14)	7 (8)	> 0,05
Респіраторний дистрес-синдром 3-4 стадії	11 (52)	22 (58)	> 0,05
Пневмоторакс	2 (10)	1 (3)	> 0,05
Лікування сурфактантом	15 (71)	33 (87)	> 0,05
Відкрита артеріальна протока	17 (81)	27 (71)	> 0,05
Призначення ібупрофену	15 (71)	27 (71)	> 0,05
Важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК)	3 (14)	4 (11)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ)	7 (33)	2 (5)	< 0,05
Ранній сепсис	11 (52)	11 (29)	0,08
Пізня інфекція (сепсис, пневмонія, менінгіт)	12 (57)	18 (47)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	2 (10)	1 (3)	> 0,05

Примітка: 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – реанімація з використанням непрямого масажу серця й адреналіну.

Таблиця 3

Порівняльні особливості дихальної підтримки у групах

Показник	Основна група (n=21)	Група порівняння (n=38)	p
CPAP після першої екстубації	16 (76) ¹	28 (74)	> 0,05
Неінвазивна назальна ШВЛ після першої екстубації	5 (24)	10 (26)	> 0,05
Тривалість першого періоду ШВЛ, години	103 [37; 171] ²	43 [22; 112]	< 0,05
Загальна тривалість ШВЛ, години	185 [122; 171]	110 [60; 152]	< 0,05
Загальна тривалість НДПЗ, години	492 [288; 824]	293 [177; 460]	< 0,05
Максимальний STDШ ⁴ , см H ₂ O	11,11±1,985	10,53±1,76	> 0,05
Максимальна частка кисню у дихальній суміші, %	60 [60; 100]	60 [40; 60]	< 0,05
Тривалість кисневої терапії, дні	37 [31; 51]	21 [15; 28]	< 0,05
Важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК)	3 (14)	4 (11)	> 0,05
Перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ)	7 (33)	2 (5)	< 0,05
Ранній сепсис	11 (52)	11 (29)	0,08
Пізня інфекція (сепсис, пневмонія, менінгіт)	12 (57)	18 (47)	> 0,05
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	2 (10)	1 (3)	> 0,05

Примітка: 1 – тут і далі зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки; 2 – тут і далі зазначено медіану, у дужках – верхній і нижній квартилі; 3 – неінвазивна дихальна підтримка; 4 – середній тиск у дихальних шляхах; 5 – середнє ± SD.

У третини наших пацієнтів з помірно важкою або важкою БЛД перебіг захворювання ускладнювали важкі епізоди бронхообструкції, яких не було у дітей з легкою формою захворювання. Такі напади ставали очевидними у середньому віці 50 [44; 88] днів (відповідний СВ – 37 [31; 40] тиж). На тлі використання β-адреноміметиків (сальбутамолу) й еуфіліну короточасно поліпшувалась легенева механіка, відмічалось підвищення РаО₂, збільшення дихального об'єму, зменшувалась задишка, покращувалась прохідність бронхів.

Потреба застосовувати стероїди виникла у 13 (62%) дітей з помірно важкою або важкою БЛД приблизно на 48 [37; 52] день життя (відповід-

ний СВ – 32,90 ± 1,20 тиж) й у 6 (16 %) немовлят з легкою формою БЛД на 31 [24; 35] день життя (СВ – 33,13 ± 2,94 тиж) ($p < 0,05$). Відповідними показаннями були залежність від дихальної підтримки і кисню, стійкі важкі дихальні розлади. Початкова доза дексаметазону, яку вводили протягом 3 днів, становила 0,5 мг/кг/добу, після чого її що 3 дні зменшували на 50 % [13]. Кумулятивна доза 12-денного курсу становила 2,7 мг/кг. Крім лікувального призначення дексаметазону 8 (38 %) немовлят в основній групі і 12 (32 %) дітей у групі порівняння з першої доби життя впродовж 12 днів профілактично отримували гідрокортизон ($p > 0,05$) в сукупній дозі 12 мг/кг.

Ознаки затримки рідини (збільшення маси тіла, периферичні набряки на обличчі, спині, кінцівках, а також збільшення кількості вологих хрипів у легенях з потребою підвищувати концентрацію додаткового кисню) виявлялись у 14 (67 %) дітей з помірно або важкою БЛД у віці 40 [19; 57] днів життя (відповідний СВ – $32,89 \pm 2,76$ тиж). Цим немовлятам обмежували добовий об'єм рідини (до 130-140 мл/кг/добу) і під контролем електролітного складу крові упродовж 2-3 днів призначали фуросемід. Одинадцять дітей (52 %) потребували тривалого лікування діуретиками – внутрішньо призначали спіронолактон. І хоча показники газового складу крові покращувались не відразу, діуретична терапія дозволяла поступово зменшити відсоток кисню у дихальній газовій суміші. Натомість, такої терапії потребували лише 5 (13 %) немовлят у групі порівняння ($p < 0,05$).

В обох групах більшість дітей мали клінічні ознаки відкритої артеріальної протоки (17 (81 %) в основній проти 27 (71 %) у групі порівняння; $p > 0,05$). Після підтвердження відповідного діагнозу за допомогою ЕхоКГ внутрішньо призначали ібупрофен за стандартною схемою. На час виконання дослідження стандартом лікування було раннє лікувальне призначення інгібіторів циклооксигенази (зокрема ібупрофену) усім дітям з ознаками відкритої артеріальної протоки (ВАП), незалежно від її гемодинамічної значущості. Кожна дитина з ВАП отримала внутрішньо щонайменше один курс ібупрофену.

У 5 (24 %) дітей, в яких сформувалась помірно важка або важка БЛД, у віці $74,4 \pm 17,5$ днів (відповідний СВ – $37,40 \pm 1,24$ тиж) діагностували легенеvu гіпертензію (ЛГ). Натомість, у групі порівняння не було жодного такого випадку. Показаннями до невідкладної ЕхоКГ були погіршення загального стану дитини, акцент 2 тону над серцем і поява систолічного шуму, потреба у дихальній підтримці з FiO_2 100 %, а також стійка гіпоксемія за результатами дослідження газового складу крові. Ці діти знаходились під спостереженням дитячого кардіолога. Двох пацієнтів з важкою БЛД і ЛГ лікували силденафілом (1-2 мг/кг/добу) в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту – каптоприлом (0,1 мг/кг) упродовж кількох місяців. Проте, за даними ЕхоКГ в динаміці таке лікування незначно зменшувало ознаки ЛГ. Незважаючи на інтенсивну терапію, ці діти померли на 139 і 150 дні життя (відповідний СВ – 5 і 7 тиж). На автопсії у них були ознаки БЛД і легеневого серця.

Антибактеріальну терапію у дітей з БЛД використовували за наявності клініко-лабораторних ознак інфекційного процесу до нормалізації показників загального аналізу крові та стану пацієнта, санації ліквору. Середня тривалість антибіотикотерапії в немовлят з важкою або помірно важкою БЛД становила – 81 [66; 89] день, з легкою формою захворювання – 65 [58; 78] днів ($p < 0,05$). З перших днів життя всі діти отримували пробіотики.

Забезпечення достатньою кількістю калорій та нутрієнтів є важливою складовою профілактики і лікування дітей з БЛД, оскільки харчування впливає на ріст, розвиток і відновлення уражених легень, а немовлята з БЛД мають вищі харчові по-

треби [14]. Ентеральне харчування (ЕХ) розпочинали в перші 48 год життя в більшості випадків спеціальними сумішами для недоношених дітей (оскільки мами наших пацієнтів в перші дні після пологів знаходились в акушерських стаціонарах). Зціджене грудне материнське молоко діти починали отримувати у віці 12 [8; 18] днів в основній і 10 [7; 11,5] днів у групі порівняння ($p > 0,05$). У 2 (10 %) новонароджених з основної групи і в 1 (3 %) дитини у групі порівняння була потреба припинити ЕХ на 5-7 днів через появу клінічних і рентгенологічних ознак НЕК ($p > 0,05$). У всіх випадках вдалось уникнути оперативного втручання. Вітаміни А, Д, Е та збагачувач грудного молока призначали після досягнення 75 % повного добового об'єму харчування, що, у середньому, відповідало віку дітей 17 [13; 24] днів в основній групі і 18,5 [15; 21] днів у групі порівняння ($p > 0,05$).

Добовий об'єм рідини, білки, вуглеводи й електроліти (К, Na, Ca) призначали згідно з сучасними рекомендаціями. Часткове парентеральне харчування (ЧПХ) продовжували до досягнення об'єму ЕХ 130 мл/кг/добу. Загальна тривалість ЧПХ становила, у середньому, 45 [35; 50] днів у дітей в основній групі і 40 [27; 50] днів у немовлят із групи порівняння ($p > 0,05$). Повне парентеральне харчування тривало відповідно 4 [3; 6] дні та 3,5 [2; 8] дні відповідно ($p > 0,05$). Немовлята з важкою або помірно важкою БЛД починали пізніше самостійно смоктати груди або годуватись з пляшечки, тому тривалість харчування зондом у них становила 78 [62; 87] днів, а у дітей з легкою БЛД – 59 [53; 65] днів ($p < 0,05$).

На момент виписки зі стаціонару дефіцит маси тіла < 10 перцентилів мали 17 (81 %) наших пацієнтів з важкою або помірно важкою БЛД і 23 (61 %) дитини у групі порівняння ($p > 0,05$). Значний дефіцит маси тіла (< 3 перцентилів) відзначали відповідно у 10 (48 %) і 13 (34 %) немовлят ($p > 0,05$).

Тривалість лікування дітей з помірно важкою або важкою БЛД у відділенні інтенсивної терапії становила 43 [21; 51] дні, а дітей з легкою формою захворювання – 22 [15; 34] дні ($p < 0,05$). У пацієнтів з основної групи достовірно довшою була і загальна тривалість госпіталізації (відповідно 102 [90; 114] дні проти 78 [69; 90] днів; $p < 0,05$).

Три дитини з важкою БЛД померли у середньому віці $45,42 \pm 1,78$ тиж (СВ становив 4-7 тижнів). Причинами смерті були прогресуюча серцево-судинна і дихальна недостатність, спричинена важким ураженням паренхіми легень і формуванням легеневого серця.

Обговорення

Результати нашого дослідження засвідчили, що з формуванням помірно важкої або важкої форми БЛД у нашій популяції новонароджених високого ризику (потреба раннього застосування інвазивної ШВЛ на тлі значної недоношеності) асоціювались наявність урогенітальних інфекцій в анамнезі матері, фебрильна температура тіла у матері під час пологів, вища частота раннього неонатального сепсису і ПВЛ. Натомість, ризик виникнення важких форм БЛД не був пов'язаний з меншим терміном гестації або масою тіла при народженні,

важчим загальним станом на момент народження і госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, а також важчим первинним захворюванням легень. Ці дані свідчать про важливу роль інфекційних процесів і пов'язаних з ними запальних реакцій у формуванні важких форм БЛД в немовлят, які після народження потребували інтубації і ШВЛ, що узгоджується з сучасною концепцією хронічного легеневого ураження у новонароджених [15, 16].

Уже протягом неонатального періоду, як правило, очевидними були не лише формування БЛД, а і низька ефективність описаного стандартного комплексу лікувальних заходів. Перебіг важкої і помірно важкої БЛД відрізнявся від перебігу легкої форми захворювання погіршенням загального стану і респіраторного статусу немовлят на початку умовного постнеонатального періоду (у хронологічному віці більше 30 днів). Це погіршення виявлялось появою епізодів бронхообструкції, потребою призначати стероїди і діуретики, а у найважчих випадках – також розвитком вторинної ЛГ. У половині випадків ЛГ була резистентною до лікувальних заходів і супроводжувалась прогресуванням ознак лівошлуночкової серцевої недостатності. Вище зазначені проблеми у більшості випадків виникали до досягнення дітьми СВ 36 тиж. Отже, пацієнтів, в яких формуються важчі форми захворювання можна ідентифікувати за клінічними ознаками ще до досягнення ними моменту формального встановлення важкості БЛД (СВ 36 тиж.). Водночас, на тлі вже існуючих на той час змін в незрілих легенях важко, а часом і неможливо, досягнути значного ефекту від лікування.

Таким чином, актуальним є пошук ранніх клінічних і/або біохімічних маркерів розвитку БЛД, які би дозволяли прогнозувати відповідний ризик й оцінювати ефективність потенційних профілактичних втручань в об'єктивній групі ризику. Так, наші дані підтвердили висновки Laughon та співавт. [17] про реальність такого клінічного прогнозування в перші 2 тиж. життя значно недоношеної дитини. Зокрема, поєднання важкого загального стану в перші 48 год. життя (оцінка за шкалою SNAPPE-II > 30 балів) зі збереженням кисневої залежності до 14 дня життя визначали імовірність формування БЛД за клінічним визначенням з точністю 76 % (95 % ДІ: 54,48 - 89,84) [18]. Водночас, можливість визначення відповідного ризику на третьому тижні життя може вже бути надто пізньою, зменшуючи ефективність потенційних профілактичних заходів.

Призначення стероїдів (дексаметазону) нашим пацієнтам у віці 48 [37; 52] днів життя (СВ – 33,13±2,95 тиж.) на тлі вже існуючих значних змін у легенях виявлялось малоефективним щодо зменшення важкості захворювання, проте дозволяло принаймні тимчасово покращити їх стан. Відомо, що профілактичне застосування системних кортикостероїдів є виправданим лише у дітей з ймовірністю формування бронхолегеневої дисплазії понад 65 % [19]. Водночас, за якими ознаками виявляти пацієнтів високого ризику, в якому віці розпочинати терапію стероїдами та якому препарату (дексаметазону чи гідрокортизону) надавати перевагу, все ще не встановлено. Нещодавно

у подвійно сліпому, плацебо контрольованому, мультицентровому, рандомізованому дослідженні (PREMILOC) [20], було доведено ефективність раннього призначення малих доз гідрокортизону у запобіганні розвитку БЛД в надзвичайно недоношених дітей. У дослідження було залучено 523 новонароджених з терміном гестації < 28 тиж. 256 з них з першої доби життя впродовж 10 днів отримували гідрокортизону гемісукцинат в дозі 1 мг/кг/добу в перші 7 днів і 0,5 мг/кг/добу в наступні 3 доби. Курсова доза гідрокортизону становила 8,5 мг/кг. Окрім достовірного зниження на 9% частоти БЛД у немовлят, які отримували гідрокортизон, меншою також була тривалість інвазивної ШВЛ і потреба хірургічної корекції ВАП порівняно з групою плацебо. У схожому відкритому рандомізованому дослідженні нам не вдалось отримати достовірного зниження частоти БЛД і смертності на тлі раннього призначення протизапальної терапії малими дозами гідрокортизону і кофеїном у значно недоношених немовлят, які потребували ШВЛ з першої доби життя [21]. Водночас, декілька досліджень не продемонстрували відмінностей між недоношеними немовлятами, яких лікували гідрокортизоном, і контрольними дітьми щодо частоти ДЦП, інших віддалених неврологічних проблем і особливостей розумового розвитку [22], що вказує на потенційну безпеку цього препарату.

Альтернативою системному застосуванню стероїдів є інгаляційний шлях їх уведення. Так, використання будесоніду в надзвичайно недоношених дітей, які потребували ШВЛ в перші 24 год життя, достовірно на 10 % зменшувало частоту виникнення БЛД, проте не впливало на смертність [23]. Натомість, інше дослідження показало зменшення сумарного показника БЛД/смерть за умови прямої інстиляції стероїдів у трахею разом із сурфактантом у новонароджених з дуже малою масою тіла, які потребували ШВЛ у зв'язку з важким РДС [24].

Водночас, надзвичайно важливо комплексно захищати незрілі легені від раннього постнатального ураження, призначаючи стероїди антенатально, а відразу після народження – профілактично застосовуючи неінвазивні методи дихальної підтримки, а за потреби – екзогенний сурфактант. Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих досліджень засвідчив ефективність раннього неінвазивного введення сурфактанту. Це втручання у групі немовлят з терміном гестації < 32 тиж, які вижили, може вірогідно зменшувати частоту БЛД майже на 30 % (відносний ризик – 0,7; 95 % довірчий інтервал: 0,51-0,97) [25].

Цікавою і перспективною, проте ще недостатньо клінічно апробованою опцією, є використання у немовлят з БЛД мезенхімальних стовбурових клітин, здатних захищати і відновлювати ушкоджені легені [26]. Ця технологія в перспективі може бути використана, щоб покращити результати виходжування найменших пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених, адже ефективного лікування БЛД все ще не існує.

Висновки

1. Важливу роль у формуванні помірно важкої

або важкої БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують раннього застосування інвазивної ШВЛ, відіграють інфекційні чинники ризику, зокрема, урогенітальні інфекції у матері під час вагітності, фебрильна температура тіла під час пологів, а також ранній неонатальний сепсис у дитини.

2. Формування важкої або помірно важкої форми БЛД у значно недоношених немовлят, які потребують ШВЛ з першої доби життя, в більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тиж. і формального встановлення важкості захворювання.

3. Клінічний перебіг важкої або помірно важкої БЛД відрізняється від перебігу легкої форми захворювання насамперед погіршенням респіраторного статусу немовлят в ранній постнеонатальний період, що виявляється потребою відновлювати дихальну підтримку і/або призначати стероїди і діуретики, а також появою нападів бронхообструкції, а у найважчих випадках – розвитком вторинної легеневої гіпертензії.

4. Лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, дороговартісним, часто симптоматичним і

малоефективним. Прогресуючі легенева гіпертензія і серцева недостатність часто резистентні до медикаментозної корекції, що визначає несприятливий прогноз для життя і здоров'я пацієнтів з важкою БЛД.

5. Ефективна профілактика БЛД у значно недоношених немовлят з дуже малою масою тіла, які після народження потребують інвазивної ШВЛ, вимагає комплексного перинатального підходу, що передбачає своєчасну діагностику і лікування інфекції у матері, запобігання інфікуванню плода і новонародженій дитини, а також ранні втручання, спрямовані на зменшення постнатального ризику ураження незрілих легень, зокрема, внаслідок ескалації запальних реакцій і їх шкідливої дії на легені передчасно народженої дитини.

Перспективи подальших досліджень

Труднощі, пов'язані з лікуванням важких форм БЛД, роблять актуальним пошук нових малоінвазивних і доступних в наших умовах ранніх маркерів формування цього захворювання, а також ефективних методів його профілактики.

Література

1. Ehrenkranz R.A., Walsh M.C., Vohr B.R. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005. V. 116. P. 1353-360.
2. Natarajan G., Pappas A., Shankaran S. et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum. Dev.* 2012. V. 88. P. 509-515.
3. Iyengar A., Davis J.M. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pharmacology*. 2015. V. 6. P. 1-7.
4. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010. V. 126. P. 443-456.
5. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1723-1729.
6. Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A. et al. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2003. V. 23. P. 451-456.
7. Борисюк О.П., Добрянський Д.О., Салабай З.В., Децик О.Я., Новікова О.В., Добуш О.В. та ін. Клінічні передумови формування бронхолегеневої дисплазії у глибоконедоношених немовлят /О.П. Борисюк та ін. Проблеми клінічної педіатрії. 2011. Т. 4, № 14. С. 24-33.
8. Laughon M.M., Smith P.B., Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009. V. 14. P. 374-382.
9. Richardson D.K., Corcoran J.D., Escobar G.J. et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J. Pediatr.* 2001. V. 138. P. 92-100.
10. Борисюк О.П. Вплив раннього застосування малих доз гідрокортизону і кофеїну на динаміку рівнів інтерлейкінів (ІЛ)-8 та ІЛ-10 у трахеальному аспіраті глибоконедоношених немовлят. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. Т. 73, № 5. С. 10-16.
11. Добрянський Д.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису в новонароджених. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. Т. 3, № 4. С. 106-117.
12. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013. V.13. P.59-72.
13. Wilson T., Waters L., Patterson C. et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled. *The Open Study of Early Corticosteroid Treatment. Pediatrics*. 2006. V. 117. P. 2196-2205.
14. Poindexter B.B., Martin C.R. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2015. V. 42. P. 797-806.
15. Balany J., Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2015. V. 2. P. 1-10.
16. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014. V. 100. P. 189-201.
17. Laughon M., Allred E.N., Bose C. et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009. V. 123. P.1124-1131.
18. Борисюк О.П., Добрянський Д.О., Салабай З.В., Децик О.Я., Дубровна Ю.Ю. Сучасні особливості

діагностики і ранні прогностичні критерії формування бронхолегеневої дисплазії у немовлят з дуже малою масою тіла при народженні. Перинатологія и педиатрия. 2011. № 2. С. 35-41.

19. Doyle L.W., Halliday H.L., Ehrenkranz R.A. et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. Pediatrics. 2005. V. 115. P. 655–661.

20. Baud O., Maury L., Lebaill F. et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial /O. Baud et al. Lancet. 2016. V. 387. P. 1827-1836.

21. Dobryansky D., Borysiuk O., Salabay Z., Dubrovna Y. Clinical effectiveness of early administration of caffeine and low-dose hydrocortisone to preterm newborns with a high risk of BPD development. Arch. Dis. Child. 2012. V. 97, S. 2. P. 119.

22. Kersbergen K.J., L.S. de Vries, B.J.M. van Kooij et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. J. Pediatr. 2013. V.163. P. 666-671.

23. Bassler D., Plavka R., Shinwell E.S. et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. New Engl. J. Med. 2015. V. 373. P. 1497-1506.

24. Yeh T.F., Chen C.M., Wu S.Y. et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. V. 193, N1. P. 86-95.

25. Rigo V., Lefebvre C., Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Pediatr. 2016. V.175. P.1933-1942.

26. Monz D., Tutdibi E., Gortner L. Stem cells as therapeutical option for the treatment of bronchopulmonary dysplasia. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2016. V. 5. P. 1-4.

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЁ ТЯЖЕСТИ

Е.П. Борисюк, Д.А. Добрянский

Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
(г. Львов Украина)

Резюме

Тяжелая бронхолегочная дисплазия (БЛД) остаётся существенной причиной инвалидности и смертности глубоко недоношенных детей. Цель работы – выделить основные клинические проблемы новорожденных с умеренно тяжелой или тяжелой БЛД и оценить особенности их комплексного лечения.

Материалы и методы. В когорте из 166 недоношенных детей, родившихся с массой тела ≤ 1500 г, гестационным возрастом ≤ 32 тиж и нуждавшихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первых суток жизни, у 59 младенцев (36%) диагностировали БЛД. Диагноз выставляли в соответствии с клиническим определением Jobe & Bancalari, а её тяжесть уточняли в скорректированном возрасте 36 недель с помощью физиологического теста в модификации Walsh та соавт. Умеренно тяжёлую или тяжёлую БЛД выявили у 21 ребенка (основная группа). Группу сравнения составили 38 младенцев с лёгкой формой заболевания.

Результаты. Дети, у которых формировалась умеренно тяжёлая или тяжёлая БЛД, достоверно чаще рождались от матерей с урогенитальными инфекциями в анамнезе и фебрильной температурой тела во время родов, а также перенесли ранний неонатальный сепсис и перивентрикулярную лейкомаляцию. Течение заболевания у них характеризовалось ухудшением респираторного

FEATURES OF THE COMPLEX TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS DEPENDING ON ITS SEVERITY

O. Borysiuk, D. Dobryansky

Danylo Halytsky Lviv
National Medical University
(Lviv Ukraine)

Summary

Severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the major cause of disability and mortality in very premature babies. Aim of this study was to identify the main clinical problems in infants with moderate or severe BPD and reveal the features of their complex treatment.

Material and methods. In a cohort of 166 preterm babies who were born with birth weight ≤ 1500 g, gestational age ≤ 32 weeks and needed mechanical ventilation (MV) from the first day of life BPD was diagnosed in 59 infants (36 %). It was defined according to clinical definition of Jobe & Bancalari. To clarify the severity of BPD a physiological test in the Walsh's modification was performed at 36 weeks of corrected age. The main group included infants with moderate or severe BPD (n = 21). The comparison group consisted of 38 infants with a mild disease.

Results. Infants with moderate or severe BPD were more often born to mothers with genital or urinary tract infections as well as with fever during labor. These newborns more likely had early neonatal sepsis and periventricular leukomalacia. The clinical course of moderate or severe disease was remarkable due to deterioration of lung function in early post-neonatal period defining the need for administration of steroids and diuretics. One-third of the patients with moderate or severe BPD had episodes of bronchial

статуса в ранньому постнеонатальному періоді, що обґрунтовувало призначення стероїдів і діуретиків, ускладнювало приступами бронхообструкції у третіх пацієнтів і розвитком легочної гіпертензії (почти в 25 % випадків), як правило, резистентної до лікувальних заходів і супроводжуваної прогресивним розвитком ознак лівошлуночної серцевої недостатності. Діти основної групи потребували тривалої дихальної підтримки і лікування в спеціалізованих неонатологічних відділеннях.

Висновки. Формування важкої або помірно важкої БЛД у значущо недоношених дітей, що потребують ІВЛ з першого дня життя, в більшості випадків стає очевидним до досягнення СВ 36 тижнів і формального визначення тяжкості захворювання. Про це свідчать резистентність до стандартного комплексу лікувальних заходів в ранньому і пізньому неонатальному періоді. Оскільки лікування дітей з БЛД є тривалим, складним, дорогим, часто симптоматичним і малоєфективним, комплекс основних заходів повинен бути спрямований на профілактику захворювання.

Ключові слова: бронхолегочна дисплазія; тяжкість; лікування; профілактика; глибоко недоношені діти.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Контактна адреса: вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.

Контактний телефон:

+38(067)2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701

ResearcherID: S-4134-2016

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины.

Контактный адрес: ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.

Контактный телефон:

+38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701

ResearcherID: S-4134-2016

Contact Information:

Dobryansky Dmytro - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Contact address: Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.

Phone: +38 (067) 2535757.

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701

ResearcherID: S-4134-2016

obstruction. Pulmonary hypertension complicated the clinical course of BPD in almost 25 % of the cases. This complication was often resistant to treatment and accompanied by progression of left ventricular heart failure. Infants from the main group also needed prolonged respiratory support and hospitalization.

Conclusions. Development of severe or moderate BPD in very preterm infants who required mechanical ventilation from the first day of life in majority of the cases become obvious long before the corrected age of 36 weeks and formal defining of the disease severity. This is especially indicated by the resistance to a standard treatment in early and late neonatal periods. Treatment of infants with moderate or severe BPD is prolonged, difficult, expensive and often ineffective. So, main efforts should be focused on its prevention.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; severity; treatment; prevention; very preterm infants.