

УДК 616.233/.24-077-092-036-084-053.32

СНИСАРЬ В.І.<sup>1</sup>, ОБОЛОНСЬКИЙ О.І.<sup>2</sup>, СУРКОВ Д.М.<sup>2</sup>, КАПУСТИНА О.Г.<sup>2</sup>, ВОЛКОВ Д.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровська медична академія

<sup>2</sup>Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Дніпропетровськ

## БРОНХОЛЕНЕВА ДИСПАЗІЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА (частина 1)

**Резюме.** У статті розглянуто сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику та лікування бронхолегеневої диспазії. Особливу увагу приділяють впливу артеріальної протоки на виникнення й тяжкість бронхолегеневої диспазії; механізмам гемодинамічних впливів відкритої артеріальної протоки на кровотік у передній мозковій артерії, судинах малого кола кровообігу, впливу відкритої протоки на розвиток набряку легень. Особливо розглянуті методи закриття відкритої артеріальної протоки. Відмічені переваги фармакологічного закриття протоки.

**Ключові слова:** бронхолегенева диспазія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика, артеріальна протока, інгібітори циклооксигенази, недоношені новонароджені.

### Вступ

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) та його наслідки, зокрема бронхолегенева диспазія (БЛД), є найбільш поширеними варіантами ураження органів дихання у недоношених новонароджених.

Застосування антенатальних стероїдів при загрозі передчасних пологів і екзогенного сурфактанту при тяжкому перебігу синдрому дихальних розладів (СДР) значно поліпшило виживаність та наслідки в групі дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні. Збільшення виживаності в популяції з високим ризиком розвитку БЛД в останні двадцять років супроводжувалося стабільним рівнем захворюваності на БЛД [3]. Уявлення про патогенез бронхолегеневої диспазії значно розширилися за останні роки [1]. Тим не менше більшість використовуваних для її терапії методів не засновані на доказах [2].

### Визначення

Бронхолегенева диспазія (bronchopulmonary dysplasia — BPD) являє собою хронічне потенційно оборотне захворювання легень (chronic lung disease — CLD), що розвивається в недоношених дітей, які отримують лікування киснем і вентиляцією легень позитивним тиском.

Бронхолегенева диспазія вперше описана в 1967 році Уільямом Норсвеем (Northway) за сукупністю клінічних, рентгенографічних та гістологічних змін

легень недоношених дітей, які хворіли на респіраторний дистрес-синдром і отримували лікування з використанням кисню і штучної вентиляції легень (ШВЛ) [4].

У. Норсвей описав БЛД як патологічний стан, що характеризується емфіземою, фіброзом і бронхіолітом і клінічно проявляється тахіпноє, гіпоксемією, гіперкапнією, ретракцією межребер'я і підребер'я через аномальні легеневі властивості.

Поява цього терміна стала результатом спостереження за групою (32 особи) глибоко недоношених дітей, які перенесли тяжку хронічну гіпоксію мозку і потребують киснетерапії за допомогою ШВЛ або допоміжної вентиляції легень у віці старше одного місяця. У всіх цих дітей спостерігалися грубі фіброзні зміни в легенях [5].

Для БЛД характерні такі порушення легневих властивостей:

- зниження комплайенсу (еластичності легеневої тканини);
- збільшення резистентності (динамічного опору дихальних шляхів);
- довга тимчасова константа;

© Снисарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М., Капустіна О.Г., Волков Д.Г., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

- збільшення анатомічного мертвого простору;
- збільшення функціональної залишкової ємності легень (наслідок емфіземи);
- аномальне вентиляційно-перфузійне співвідношення;
- підвищена реактивність бронхів;
- обструкція бронхів;
- і, як наслідок вищезазначеного, порушений газообмін, низький дихальний обсяг, збільшення частоти дихання, низькі  $PaO_2$ , накопичення  $CO_2$ .

БЛД зазвичай може виникнути при лікуванні РДС у недоношених новонароджених за допомогою ШВЛ, але також і у дітей, які потребують проведення ШВЛ з інших причин. Серед таких причин слід відзначити симптоматично відкриту артеріальну протоку (СВАП), пневмонію, діафрагмальну грижу, меконеальну аспірацію, апное недоношених [6, 7].

### Діагностичні критерії БЛД

З часом оригінальне визначення БЛД У. Норсвея, засноване на залишковій киснезалежності у віці 28 днів, зазнало змін, розширилося і стало більш деталізованим.

Банкаларі (Bancalari) визначив такі діагностичні критерії БЛД [8]:

1. ШВЛ у ранньому неонатальному періоді.
2. Клінічні симптоми хронічного респіраторного дистресу, що зберігаються понад 28 днів, що включають у себе тахіпное, втягнення міжребер'я і підребер'я.
3. Необхідність у подачі  $O_2$  понад 28 днів для підтримки  $PaO_2$  понад 50 мм рт.ст.
4. Рентгенографічно: зони затемнень у вигляді смуг, тяжів чергуються з вогнищами підвищеної прозорості, часто нагадують великі булли.

У 1988 році Шеннан (Shennan) припустив, що киснезалежність у 36 тижнів постконцептуального віку

може служити більш точним провісником віддалених наслідків із боку легенів [9].

Northway et al. детально описали радіологічну картину чотирьох ступенів БЛД (табл. 1).

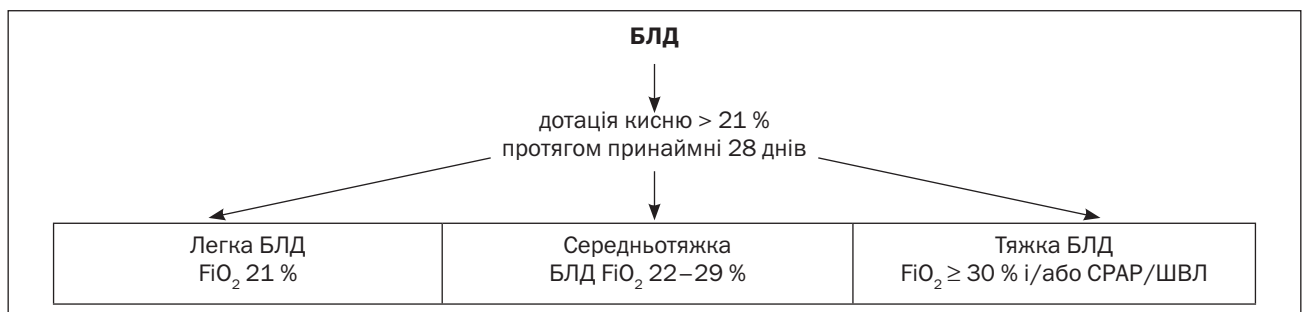
Відповідно до широко використовуваних критеріїв, запропонованих на консенсусній конференції у 2000 р., недоношені діти, які потребували додаткового кисню принаймні протягом 28 днів, страждають від БЛД [5]. Залежно від необхідності додаткового кисню або респіраторної підтримки в 36 тижнів постменструального віку або при виписці із стаціонару (що настане раніше) визначається ступінь тяжкості хвороби — легкий, середньотяжкий або тяжкий перебіг (рис. 1).

Терапія киснем  $> 21\%$  у 36 тижнів постменструального віку або при виписці є не реакцією на який-небудь гострий стан, а постійною терапією протягом декількох попередніх і наступних днів.

Walsh запропонував більш суворе «фізіологічне» визначення БЛД [6–7]. Згідно з його критеріями, новонароджені, які потребують дихальної підтримки з позитивним тиском або дотації  $> 30\%$  кисню у постменструальному віці 36 тижнів для підтримки транскутанної сатурації кисню ( $SpO_2$ ) в межах 90–96%, страждають від БЛД. Дітям, які потребують менш ніж 30% кисню або мають  $SpO_2 > 96\%$  при дотації  $> 30\%$ , проводиться поступове зменшення кількості додаткового кисню аж до дихання кімнатним повітрям під контролем  $SpO_2$ . Якщо при диханні кімнатним повітрям протягом принаймні 30 хвилин  $SpO_2$  підтримується на рівні  $> 89\%$ , діагноз БЛД не виставляється. Це єдине визначення, що встановлює поріг  $SpO_2$ , що є значною його перевагою. Тим не менше проведення тесту з диханням кімнатним повітрям вимагає тимчасових витрат за наявності значної кількості пацієнтів.

**Таблиця 1. Рентгенологічна класифікація бронхолегеневої дисплазії**

Стадія	Тижні життя	Опис	Вигляд на рентгенологічному обстеженні
1	2–3	Гострий РДС	Генералізована гранулоретікулярна структура, бронхограми повітря або white out
2	4–10	Період регенерації	Майже повне або повне затемнення
3	10–20	Перехідний період	Невеликі кістозні інфільтрати, хронічне захворювання
4	$> 4$ тижні	Період хронічного захворювання	Гіпер'яскравість, довгі інфільтрати (зразок — нитки бус), збільшення кіст



**Рисунок 1. Визначення та класифікація БЛД**

**Примітка: для дітей із гестаційним віком (ГВ)  $> 32$  тижні:  $> 28$  днів, але раніше 56 днів постнатального віку або виписки зі стаціонару (що настане раніше).**

## Епідеміологія

Незважаючи на широке застосування стероїдів у допологовому періоді й замісну терапію сурфактанту при РДС, у США з 1985–1989 по 2005–2006 рр. число БЛД виросло в 1,6 раза, не відбулося істотного зниження інвалідності [12]. Терміни лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених скоротилися в середньому з 66 до 54 днів. Кількість дітей, виписаних додому на киснетерапії, подвоїлася з 16 до 32 % [12]. Частота БЛД широко варіюється в різних неонатальних центрах. Ці варіації пояснюються в основному відмінностями контингенту, терапевтичних стратегій і прийнятих визначень [10]. У цілому частота БЛД збільшується зі зменшенням гестаційного віку і ваги при народженні [3, 11]. У США БЛД розвивається у 40–65 % дітей із ГВ < 29 тижнів [11]. Захворювання рідко зустрічається в недоношених із ГВ > 32 тижні. Чим меншим є гестаційний вік і вага при народженні, тим частіше в таких дітей розвивається БЛД. Приміром, Н.П. Шабалов наводить такі цифри: у дітей із вагою при народженні до 750 г БЛД розвивається в 75 % випадків. Серед дітей до 1000 г — до 44 %, у дітей від 1000 до 1500 г — у 3–16 %, а понад 2 кг — в 1 %. За даними результатів роботи сучасних перинатальних центрів, БЛД рідко розвивається в дітей із масою тіла при народженні понад 1200 г і гестаційним віком понад 30 тижнів [11]. Антенатальне використання глюкокортикостероїдів для профілактики РДС, рання сурфактантна терапія і м'які, щадні режими ШВЛ з використанням сучасних вентиляторів знижують тяжкість ураження легень, особливо у більш зрілих дітей.

Сучасні дослідники констатують факт, що за останнє десятиліття перебіг БЛД зазнав помітних змін — із тяжкого в бік більш легких (м'яких) форм [13].

## Етіологія

На даний час визначена ціла група причин, що беруть участь у формуванні БЛД. В історичному плані спочатку провідну роль у формуванні БЛД відводили високому відсотку кисню при проведенні ШВЛ (при високій концентрації кисень, будучи хімічно активною речовиною, обпикає легені дитини; далі події розвиваються за звичним сценарієм: пошкодження ⇒ запалення ⇒ репарація за допомогою проліферації фібробластів) [11–13]

Надалі було звернено увагу на більш високу частоту формування БЛД при використанні високих величин пікового тиску (тиску на вдиху) під час проведення ШВЛ. Баротравма, що призводить до мікроскопічних розривів тканин дистальних відділів легень, також виступає індуктором запальної відповіді [11–13]. В останні роки тенденція до модифікації методик ШВЛ із використанням *volume*-вентиляції з малими дихальними об'ємами замість великих призвела до появи терміна «волюмотравма». Волюмотравма припускає пошкодження легень дихальним обсягом. У 1984 році Акерман (Ackerman) продемонстрував, що розрив альвеолярних і бронхіолярної проток призводить до інтерстиціальної емфіземи, яка значно збільшує ризик розвитку БЛД.

Додатковими, але не менш важливими факторами, що призводять до розвитку БЛД, слугують: незрілість легенів, набряк легеневої тканини внаслідок СВАП або надлишкового призначення рідини, дефіцит антиоксидантних систем (дефіцит ферментів антиоксидантного захисту, вітамінів А і Е) [12, 13].

Слід зазначити ще одну анатомічну особливість легенів плода та новонародженого — це відсутність колатеральних повітровідних шляхів. Легені дорослої людини мають анатомічні сполучення, що дозволяють повітрю потрапляти в ділянки легенів дистальніше місця обструкції. Описано три типи повідомлень: міжальвеолярні, бронхіоло-альвеолярні і між бронхіолами. Таких комунікацій не виявляється у дітей раннього віку. Відсутність шляхів для колатеральної вентиляції в новонародженого обумовлює підвищений ризик ателектазів або емфіземи, а також порушень вентиляційно-перфузійних співвідношень [12, 13].

Незрілість легенів недоношеної дитини, їх нездатність забезпечити адекватний газообмін, змушують нас надавати таким пацієнтам респіраторну допомогу з використанням суміші для дихання, збагаченої киснем, який може бути токсичним для новонародженого.

Активні форми кисню поряд з інфекцією, баротравмами виступають активаторами лейкоцитів, що може служити пусковим моментом деструкції і подальшої аномальної репарації легеневої тканини. Активовані нейтрофіли виділяють колагеназу й еластазу, які безпосередньо руйнують тканини. Інгібітором еластази та її активації вільними радикалами кисню виступає  $\alpha$ 1-протеїназа [12, 13]. Її використання для запобігання розвитку БЛД у новонароджених дітей перебуває в стадії вивчення.

З урахуванням того, що інфекція може служити пусковим фактором каскаду пошкоджувальних процесів, на даний час активно відбуваються дослідження ролі пренатальних інфекцій у розвитку БЛД. До теперішнього часу виявлено вірогідно більші рівні маркерів запалення в пуповинній крові дітей із РДС, у яких згодом розвинулася БЛД, порівняно з новонародженими із РДС, не розвинувся БЛД. При обстеженні недоношених дітей із РДС рівні інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) вірогідно вищі в тих із них, у яких згодом розвивається БЛД. Це вкрай важливо, тому ІЛ-1 є протизапальним цитокіном і маркером запалення. ІЛ-1 є фактором росту фібробластів, а фібробозна перебудова всіх структур легені — патоморфологічна основа БЛД.

У 1996 році Іуун (Юон) виявив підвищений рівень інтерлейкіну-6 у пуповинній крові недоношених дітей, у яких згодом розвинулася БЛД, що служить ще одним доказом внутрішньоутробного інфікування як чинного фактора розвитку БЛД.

Що стосується саме збудників інфекційно-запального процесу, то важливу роль відводять колонізації *U.urealyticum* і *Mycoplasma* (Couroucli, 2000), респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусом [17, 20].

Генетична схильність до розвитку БЛД:

- расова приналежність — біла раса;
- чоловіча стать;

- генетично детермінований дефіцит сурфактантного протеїну В;
- велика частота бронхіальної астми та хронічних неспецифічних захворювань легенів серед родичів хворого на БЛД;
- атопія в родині.

## Морфологічні зміни в легенях при БЛД

У. Норсвей ще в 1967 р. описав 4 стадії формування БЛД [4].

1-ша стадія (1–3-й дні життя) — виражений інтерстиціальний і альвеолярний набряк легенів із гіаліновими мембранами, ателектазом і некрозами ендотелію бронхіол.

2-га стадія (4–10-й дні життя) — ателектази стають більш поширеними і чергуються з ділянками емфіземи, поширюються ділянки некрозів, некротичні маси заповнюють повітряні шляхи. Рентгенографічно легеневої поля затемнені, інтерстиціальна емфізема.

3-тя стадія (11–30-й дні життя) — поширена метаплазія і гіперплазія епітелію бронхів і бронхіол, ділянки емфіземи, оточені зонами ателектазів, масивний інтерстиціальний набряк. Рентгенологічно зони ателектазів, поява кіст.

4-та стадія (другий місяць життя) — масивний фіброз легенів із деструкцією альвеол і стінок повітряних шляхів із метаплазією епітелію, гіпертрофія м'язового шару бронхіол, артерій і венул. Рентгенографічно масивний фіброз легень із набряком і зонами запалень, ущільнень.

Наростання фіброзних змін у легенях супроводжується деформацією судинного рисунка, фіброзом стінок судин. Частина дрібних судин облітеруються. У сукупності з гіпертрофією гладком'язових елементів це призводить до розвитку легеневої судинної гіпертензії. Зростаюче переднавантаження призводить до гіпертрофії правого шлуночка і формування легеневого серця.

## Патогенез

Основний фактор ризику розвитку БЛД — незрілість легенів. Хоріонамніоніт (запалення плаценти, оболонки плода і пуповини) може викликати легеневу та системну запальну відповідь у плода, яку надалі посилюють постнатальні фактори, такі як інфекція, токсична дія кисню, механічна вентиляція і відкрита артеріальна протока (ВАП) [1, 16].

Викид хемотаксичних субстанцій, підвищена експресія молекул адгезії і зниження апоптозу призводять до накопичення нейтрофілів і макрофагів в інтерстиції і повітряних просторах незрілої легені [17–19]. Подальше підвищення мікровазкулярної проникності, викликане прозапальними медіаторами, призводить до виходу в повітряні простори протеїнів плазми, що інактивують сурфактант і підтримують бронхо-альвеолярне запалення [15, 20]. Тривалість запальної реакції також відображає нездатність новонароджених до адекватної протизапальної відповіді [21, 22]. Поява в легенях клітин запалення індукує викид протеолітичних ферментів, цитокінів і токсичних кисневих радикалів, що

сприяють прямому протеолітичному й оксидативному пошкодуючому впливу на легеневу паренхіму й інактивують захисні антипротеази [1]. Крім того, незрілі легені спочатку характеризуються дефіцитом антиоксидантних ферментів, таких як каталаза і супероксиддисмутаза, і речовин, що визначають редокс-статус, таких як глутатіон [23–25].

## Патологічна анатомія

Гістологічні ознаки БЛД являють собою розрідження дисморфного мікроциркуляторного судинного русла легень у поєднанні зі зменшенням кількості альвеол, розміри яких збільшені, і незначним інтерстиціальним фіброзом [13, 37, 38]. Ці морфологічні зміни відображають зменшення площі газообміну. При класичній, або тяжкій БЛД виявляються метаплазія або втрата епітелію дихальних шляхів, залозиста гіперплазія і гіпертрофія гладкої мускулатури у дрібних дихальних шляхах, а також поєднання інтерстиціального фіброзу, емфізематозних і бульозних змін і мікроателектазів [4, 13].

## Клініка

### Класична, або тяжка БЛД

До введення замісної сурфактантної терапії класична форма БЛД розвивалася у досить зрілих новонароджених із тяжким СДР, протягом тижнів потребувалася механічна вентиляція з високим піковим тиском і високими концентраціями кисню. У них часто розвивалися інтерстиціальна емфізема і пневмоторакс. Типовою рентгенологічною ознакою було поєднання фіброзної консолідації та перерозтягнутих кістозних порожнин у легенях [13, 14].

### «Нова» БЛД

Хворі діти з «ною» БЛД є надзвичайно недоношеними з дуже низькою масою тіла, у яких часто після початкової фази зі слабкими потребами у штучній вентиляції й кисні після 10-го дня життя починає проявлятися прогресуюче погіршення легеневої функції зі зростанням потреби в кисні і відповідна клінічна симптоматика дихальної недостатності. З'являються ознаки респіраторного дистресу й необхідність у дотації кисню. Клінічне погіршення зазвичай супроводжується появою «туманності» легенів на рентгенограмі, що відображає підвищення альвеолярно-капілярної проникності [12, 13]. Гістологічно в легенях цих пацієнтів після раннього інтерстиціального набряку, що корелює з клінічним погіршенням, виявляється картина порушеного диференціювання паренхіми з явно зниженою кількістю збільшених у розмірі альвеол. Виявляється септальний і перибронхіальний фіброз, який явно менш виражений, ніж при класичній формі, і тільки в невеликій кількості випадків [12, 13].

### Фактори ризику «ною» БЛД

Поряд із незрілістю легенів у критично недоношених немовлят і пов'язаною з цим їх особливою тенденцією існує ще цілий ряд факторів ризику, що сприяють виникненню БЛД [12, 13]:

- малий гестаційний вік і вага при народженні;
- тяжкий синдром дихальної недостатності;

- тривалість та інтенсивність штучної вентиляції легенів;
- тривалість і фракція кисню в подаваній газовій суміші;
- функціонуюча артеріальна протока;
- надмірна кількість уведеної рідини в перші доби життя;
- хоріоамніоніт в анамнезі;
- нозокоміальні інфекції, сепсис;
- спадкові колагенози.

## Невентиляторні стратегії профілактики та лікування БЛД

### Аntenатальні стероїди

Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував, що антенатальне введення кортикостероїдів із метою стимуляції дозрівання легенів, розпочате принаймні за 24 години до передчасних пологів, знижує частоту СДР, необхідність механічної вентиляції і неонатальну летальність [39]. Бетаметазон, імовірно, більш ефективний порівняно з дексаметазоном [39]. Повторні курси антенатальних стероїдів не виправдані у зв'язку з негативним впливом на ріст плоду й окружність голови [40].

### Екзогенний сурфактант

Замісна сурфактантна терапія СДР значно знижує частоту пневмотораксу, покращує оксигенацію і знижує неонатальну смертність недоношених дітей. Профілактичне або раннє селективне введення сурфактанту (в перші 2 години життя) збільшує виживаність екстремально недоношених дітей без БЛД порівняно з пізнім селективним лікуванням розвиненого СДР [41]. Сурфактанти тваринного походження переважні для лікування розвиненого СДР, оскільки вони знижують комбінований ризик БЛД або смерті [42].

### Відкрита артеріальна протока

ВАП є чинником ризику розвитку БЛД [43]. Вона підсилює інтерстиціальний і альвеолярний набряк легенів у ранній фазі захворювання. Раннє закриття гемодинамічно значущої ВАП ібупрофеном або індометацином і, за відсутності ефекту медикаментозної терапії, хірургічне лікування протоки, ймовірно, справляють позитивний вплив, хоча доказів ефективності цього методу для профілактики БЛД недостатньо [44]. Профілактичне закриття ВАП за відсутності порушень гемодинаміки призводить до не виправданого ризику розвитку побічних ефектів такого лікування і навіть може збільшувати ризик БЛД [45]. Протягом тривалого часу в нашій країні не було офіційно зареєстрованих препаратів для медикаментозної корекції цього стану, можливість хірургічного лікування недоношених дітей також була представлена в невеликій частини неонатальних реанімаційних відділень.

Діагностичні підходи та показання до терапії нерідко були запозичені з протоколів ведення доношених новонароджених з вродженими вадами серця. До кінця 90-х років у вітчизняній літературі зустрічалися поодинокі згадки про проблему ВАП у недоношених дітей

[1–3]. У результаті в Україні до останнього часу були відсутні єдині діагностичні і терапевтичні підходи щодо ВАП у недоношених новонароджених.

У недоношеної дитини вагою 1413 г закриття ВАП уперше було здійснено в 1963 р. Таким чином, протягом 13 років, до 1976 р., коли вперше для закриття ВАП був застосований індометацин, хірургічне лікування залишалося єдиним способом терапії ВАП у недоношених дітей. З 1995 р. у світі, крім індометацину, з метою закриття ВАП використовується також ібупрофен, що має ряд переваг.

Частота зустрічальності ВАП обернено пропорційна гестаційному віку і вазі новонароджених. Так, у новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менше ніж 1000 г потреба в лікуванні ВАП становить 55–70 % [43–45]. За даними А.А. Fanaroff, частота гемодинамічно значущої функціонуючої артеріальної протоки у новонароджених із дуже низькою масою тіла становить від 13 % у дітей із масою 1251–1500 г до 49 % у новонароджених із масою 501–750 г. Діагноз ВАП ставиться зазвичай у тому випадку, якщо вона не закривається самостійно до 72 год життя [43–45].

Питання про направлення току крові по артеріальній протоці (АП) є основоположним для визначення клінічної значущості шунта. Поширеним є помилкове судження про те, що, незважаючи на порушення закриття протоки в недоношених дітей після народження, тиск у системі легеневої артерії настільки високий, що в перші дні життя скидання крові по судині незначне. Насправді, тільки в невеликій частини недоношених новонароджених тиск у легеневій артерії дійсно настільки високий. У більшості недоношених системний артеріальний тиск значно перевищує тиск у легеневій артерії, що визначає напрямок шунтування крові переважно зліва направо [47]. В іноземній літературі термін ВАП (patent ductus arteriosus) визначає шунтування крові зліва направо — із низхідної аорти в легеневу артерію. Шунтування крові у зворотному напрямку (з легеневої артерії в аорту) є складовою частиною синдрому персистуючого фетального кровообігу (persistent fetal circulation) в умовах персистуючої легеневої гіпертензії. Більшість реєстрованих у перший тиждень життя ВАП у доношених новонароджених закриваються спонтанно [50].

У новонароджених із ВАП реєструється виражена флуктуація мозкового кровотоку і зниження кінцевої діастолічної та середньої швидкості кровотоку. Результатом цих порушень можуть бути внутрішньошлункові крововиливи й гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку. Причому саме раннє шунтування крові по АП призводить до значного збіднення мозкового кровотоку, а надалі — до збільшення частоти внутрішньошлункових крововиливів. Вірогідний зв'язок між діаметром АП та низьким системним кровотоком у перші 5 год життя, у той же час у віці 12 год життя цей зв'язок не є вірогідним [51].

У здорових недоношених новонароджених із мінімальними респіраторними проблемами ВАП закривається, як правило, в ті ж строки, що й у доношених дітей [47]. У той же час у недоношених новонароджених,

особливо в дітей з екстремально низькою масою тіла, часто спостерігається порушення механізмів закриття АП. Навіть у випадку, якщо після народження відбувається функціональне закриття судини, рідко досягається етап глибокої ішемії м'язової стінки, що створює передумови для повторних відкриттів протоки. Крім того, чітко простежується зв'язок між незрілістю новонародженого, РДС, інфекційними захворюваннями та ризиком персистування відкритої АП. Час закриття АП у недоношених новонароджених значно варіює. Ряд авторів відзначає, що чим швидше відбувається констрикція судини в перші години після народження, тим імовірніше спонтанне закриття ВАП. Виняток становлять глибоко недоношені новонароджені (ГВ < 27 тижнів) [47].

Більшість новонароджених із ВАП вимагають проведення тривалої ШВЛ і дотації кисню, крім того, частота ВАП збільшується зі зменшенням ГВ. Таким чином, фактори ризику формування бронхолегеневої дисплазії та терапевтичні аспекти лікування ВАП збігаються. Крім того, у ряді досліджень було доведено, що функціонування ВАП незалежно і, особливо в поєднанні з інфекційним процесом, є фактором ризику формування БЛД [48, 49]. Повторне пізнє (у віці більше ніж 7 діб) відкриття АП і тривале її функціонування, на думку ряду авторів, вірогідно частіше призводить до формування БЛД, ніж так звана рання ВАП, реєстрована в перший тиждень життя [52]. Ряд авторів звертають увагу на той факт, що, незважаючи на очевидність твердження про те, що функціонування ВАП є фактором ризику формування БЛД, при профілактичному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів для закриття ВАП не відбувається зниження частоти розвитку БЛД [53]. Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що на формування БЛД більшою мірою впливає тривалість функціонування ВАП, а не сам факт її наявності. Крім того, висловлюється припущення, що функціонування ВАП може бути маркером незрілості, у тому числі і легеневої тканини.

## Список літератури

1. Speer C.P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. — 2009. — Vol. 95. — P. 353-361.
2. Thomas W., Speer C.P. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia — what is the evidence? // *Neonatology*. — 2008. — Vol. 94. — P. 150-159.
3. Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 196. — P. 147e141-148.
4. Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — Vol. 276. — P. 357-368.
5. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 1723-1729.
6. Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A., Newman N., Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia // *J. Perinatol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 451-456.
7. Walsh M.C., Yao Q., Gettner P. et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 114. — P. 1305-1311.
8. Bancalari E., Gonzalez A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease / Bland R.D., Coalson J.J. editors. // *Chronic lung disease in early infancy*. — New York: Marcel Dekker, 2000. — P. 41-64.
9. Shennan A.T., Dunn M.S., Ohlsson A., Lennox K., Hoskins E.M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period // *Pediatrics*. — 1988. — 82. — 527-532.
10. Van Marter L.J., Pagano M., Allred E.N., Leviton A., Kuban K.C. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120. — P. 938-946.
11. 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. — Vol. 126. — P. 443-456.
12. Thomas W., Speer C.O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg / Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie // *Monatsschrift Kinderheilkd.* — 2005. — 153. — 211-219.
13. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1946-1955.
14. Northway W.H. Jr. An introduction to bronchopulmonary dysplasia // *Clin. Perinatol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 489-495.
15. Groneck P., Goetze-Speer B., Oppermann M., Eijffert H., Speer C. P. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: A sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates // *Pediatrics*. — 1994. — Vol. 93. — P. 712-718.
16. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2006. — Vol. 11. — P. 354-362.
17. May M., Marx A., Seidenspinner S., Speer C. P. Apoptosis and proliferation in lungs of human fetuses exposed to chorioamnionitis // *Histopathol.* — 2004. — Vol. 45. — P. 283-290.
18. May M., Strobel P., Preishshofen T., Seidenspinner S., Marx A., Speer C.P. Apoptosis and proliferation in lungs of ventilated and oxygen-treated preterm infants // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 113-121.
19. Groneck P., Oppermann M., Speer C.P. Levels of complement anaphylatoxin C5a in pulmonary effluent fluid of infants at risk for chronic lung disease and effects of dexamethasone treatment // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 586-590.
20. Groneck P., Schmale J., Soditt V., Stuetzer H., Goetze-Speer B., Speer C. P. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease // *Pediatr. Pulmonol.* — 2001. — Vol. 31. — P. 331-338.
21. Thomas W., Seidenspinner S., Kawczynska-Leda N., Chmielnicka-Kopaczkyk M., Marx A., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Clara cell secretory protein in tracheobronchial aspirates and umbilical cord serum of extremely premature infants with systemic inflammation // *Neonatology*. — 2010. — Vol. 97. — P. 228-234.
22. Thomas W., Seidenspinner S., Kawczynska-Leda N., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in tracheobronchial aspirate fluid and cord blood of very low birth weight infants with chorioamnionitis and funisitis // *Early human development*. — 2010. — Vol. 86. — P. 593-598.
23. Davis J.M. Superoxide dismutase: A role in the prevention of chronic lung disease // *Biol. Neonate*. — 1998. — Vol. 74, Suppl. 1. — P. 29-34.
24. Saugstad O.D. Oxidative stress in the newborn — a 30-year perspective // *Biol. Neonate*. — 2005. — Vol. 88. — P. 228-236.
25. Collard K.J., Godeck S., Holley J.E., Quinn M.W. Pulmonary antioxidant concentrations and oxidative damage in ventilated premature babies // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* — 2004. — Vol. 89. — P. F412-416.
26. Thébaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: Implications for chronic lung disease of prematurity // *Neonatology*. — 2007. — Vol. 91. — P. 291-297.
27. Thébaud B., Abman S. H. Bronchopulmonary dysplasia: Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 978-985.
28. Jakkula M., Le Cras T.D., Gebb S., Hirth K.P., Tuder R.M., Voelkel N.F., Abman S.H. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. L600-607.
29. Thébaud B., Ladha F., Michelakis E.D., Sawicka M., Thurston G., Eaton F., Hashimoto K., Harry G., Haromy A., Korbitt G., Archer S.L. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in

hyperoxia-induced lung injury: Evidence that angiogenesis participates in alveolarization // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. 2477-2486.

30. Bhatt A.J., Pryhuber G.S., Huyck H., Watkins R.H., Metlay L.A., Maniscalco W.M. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 1971-1980.

31. Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B.W., Kawczynska-Leda N., Chmielnicka-Kopaczek M., Marx A., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Airway concentrations of angiopoietin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death // *Pediatr. Res.* — 2009. — Vol. 65. — P. 468-473.

32. Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B.W., Wirbelauer J., Kawczynska-Leda N., Szymankiewicz M., Speer C.P. Airway Angiopoietin-2 in ventilated very preterm infants: Association with prenatal factors and neonatal outcome // *Pediatr. Pulmonol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 777-784.

33. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124. — P. e450-458.

34. Hansen A.R., Barnes C.M., Folkman J., McElrath T.F. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 156. — P. 532-536.

35. Thébaud B., Lacaze-Masmonteil T. If your placenta doesn't have it, chances are your lungs don't have it either: The «Vascular hypothesis» Of bronchopulmonary dysplasia starts in utero // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 156. — P. 521-523.

36. Stenmark K.R., Abman S.H. Lung vascular development: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Ann. Rev. Physiol.* — 2005. — Vol. 67. — P. 623-661.

37. Husain A.N., Siddiqui N.H., Stocker J.T. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia // *Hum. Pathol.* — 1998. — Vol. 29. — P. 710-717.

38. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia // *Semin. Perinatol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 179-184.

39. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006: CD004454.

40. Murphy K.E., Hannah M.E., Willan A.R., Hewson S.A., Ohlsson A., Kelly E.N., Matthews S.G., Saigal S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.F., Amankwah K., Guselle P., Gafni A., Lee S.K., Armon B.A. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): A randomised controlled trial // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372. — P. 2143-2151.

41. Yost C.C., Soll R.F. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000: CD001456.

42. Seger N., Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009: CD007836.

43. Bancalari E., Claire N., Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants // *Biol. Neonate*. — 2005. — Vol. 88. — P. 192-201.

44. Bose C.L., Laughon M.M. Patent ductus arteriosus: Lack of evidence for common treatments // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 2007. — Vol. 92. — P. F498-502.

45. Schmidt B., Roberts R.S., Fanaroff A., Davis P., Kirpalani H.M., Nwaesei C., Vincer M. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: Further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (TIPP) // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 148. — P. 730-734.

46. Schmidt B., Roberts R.S., Davis P., Doyle L.W., Barrington K.J., Ohlsson A., Solimano A., Tin W. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1893-1902.

47. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate // *Current Paediatrics*. — 2005. — 15(5). — 381-9.

48. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials // *Semin. Neonatol.* — 2001. — 6. — 63-73.

49. Del Moral T., Claire N., Van Buskirk S., Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Res.* — 2001. — 49. — 282-7.

50. Evans N., Archer L.N.J. Postnatal circulatory adaptation in term and healthy preterm neonates // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — 65. — 24-6.

51. Skelton R., Evans N., Smythe J.A. Blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus // *J. Paediatr. Child Health.* — 1994. — 30. — 406-11.

52. Aranda J.V., Clyman R., Cox B. et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants // *Am. J. Perinatol.* — 2009. — 26(3). — 235-45.

53. Crissinger K.D., Granger D.N. Characterization of intestinal collateral blood flow in the developing piglet // *Pediatr. Res.* — 1988. — 24. — 473-6.

Отримано 10.04.13 □

Снисарь В.И.<sup>1</sup>, Оболонский О.И.<sup>2</sup>, Сурков Д.М.<sup>2</sup>, Капустина О.Г.<sup>2</sup>, Волков Д.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровская медицинская академия

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница,

г. Днепропетровск

#### БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (часть 1)

**Резюме.** В статье рассмотрены современные взгляды на патогенез, клинику, диагностику и лечение бронхолегочной дисплазии. Особое внимание уделяется влиянию артериального протока на возникновение и тяжесть бронхолегочной дисплазии; механизмам гемодинамического влияния открытого артериального протока на кровоток в передней мозговой артерии, сосудах малого круга кровообращения, влиянию открытого протока на развитие отека легких. Отдельно рассмотрены методы закрытия открытого артериального протока. Отмечены преимущества фармакологического закрытия протока.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, патогенез, клиника, диагностика, профилактика, артериальный проток, ингибиторы циклооксигеназы, недоношенные новорожденные.

Snysar V.I.<sup>1</sup>, Obolonsky O.I.<sup>2</sup>, Surkov D.M.<sup>2</sup>, Kapustina O.G.<sup>2</sup>, Volkov D.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipropetrovsk Medical Academy

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Dnipropetrovsk,

Ukraine

#### BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS: PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, TREATMENT AND PREVENTION (Part 1)

**Summary.** The article describes the current views on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Special attention is paid to the influence of ductus arteriosus on the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia, to the mechanisms of the hemodynamic effects of patent ductus arteriosus on blood flow in the anterior cerebral artery, the vessels of the pulmonary circulation, the impact of patent duct on the development of pulmonary edema. Separately, the methods for closure of patent ductus arteriosus were considered. The advantages of pharmacologic ductal closure are noted.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, prevention, ductus arteriosus, cyclooxygenase inhibitors, premature newborns.