

УДК: 616.233/.24-007

**Оболонский О.І.², Снісарь В.І.¹,
Сурков Д.М²**ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»¹,
Обласна дитяча клінічна лікарня²
(м. Дніпропетровськ, Україна)**ПОКРАЩЕННЯ ПЕРЕБІГУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ
ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ШЛЯХОМ
ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО
ЗАКРИТТЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ**

Резюме. Стаття присвячена вивченню особливостей розвитку та перебігу різних форм бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених з синдромом дихальних розладів та відкритою артеріальною протокою, особливостям інтенсивної терапії.

Вивчено вплив різних строків закриття артеріальної протоки на розвиток та ступінь тяжкості БЛД. Доведено, що при фармакологічному закритті ВАП у ранній термін (до 3 діб) ризик розвитку БЛД мінімальний. Також доведено, що при пізньому закритті ВАП, особливо при хірургічному клемування протоки, істотно зростає ризик розвитку тяжких та середньо-тяжких форм БЛД. Вперше використана та доведена безпека та ефективність ректальної форми ібупрофену для фармакологічного закриття ВАП. Визначено вплив різних об'ємів інфузійної терапії на термін закриття ВАП та на розвиток БЛД та її тяжких форм. З урахуванням кореляційних зв'язків доведено, що застосування рестриктивної, обмеженої за об'ємом, інфузійної терапії підвищує ефективність інгібіторів ЦОГ щодо закриття ВАП у ранній термін та попереджує розвиток БЛД або покращує її перебіг.

Удосконалено клінічний протокол надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з синдромом дихальних розладів та відкритою артеріальною протокою.

Ключові слова: недоношені новонароджені, бронхолегенева дисплазія, відкрита артеріальна протока, медикаментозна терапія закриття ВАП.

Вступ

За останні 20 років захворюваність на бронхолегеневу дисплазію (БЛД) у світі зросла в 1,6 рази. Кількість дітей, виписаних додому на кисневій терапії, подвоїлася з 16 до 32%. [Vode M.M., 2014]. З розвитком технології виходжування глибоконедоношених новонароджених особлива увага приділялася профілактиці БЛД. Проте, незважаючи на вдосконалення методів респіраторної терапії та великий відсоток виживання серед глибоконедоношених, у популяції виживших відзначено формування так званої «нової БЛД» [Baraldi E., Filippone M. N., 2012].

Діти, хворі на цю «нову» БЛД, є надзвичайно недоношеними, які часто після початкової фази зі слабкими потребами в штучній вентиляції та кисні, після 10-го дня життя починають проявляти прогресуюче погіршення легеневої функції зі зростанням потреби в кисні та відповідну клінічну симптоматику дихальної недостатності. Гістологічно в легенях цих пацієнтів виявляється картина порушення диференціювання паренхіми з явно зниженою кількістю збільшених в розмірі альвеол. Виявляється септальний і перибронхіальний фіброз, який є явно менш вираженим, ніж при класичній формі [W. Driscoll, J. Davis, 2013].

Роль відкритої артеріальної протоки (ВАП) у формуванні та, в першу чергу, вплив на ступінь тяжкості при «новій БЛД» недостатньо вивчено, що в свою чергу, викликає необхідність у дослідженні впливу вибору адекватної терапії ВАП для зменшення ступеня тяжкості БЛД [Jason Gien, 2009]. Функціонуюча артеріальна протока може сприяти розвитку набряку легенів через наявність ліво-правого шунта [Jason Gien, 2009].

Більшість новонароджених із ВАП вимагають проведення тривалої штучної вентиляції легенів

(ШВЛ) та дотації кисню, крім того, частота ВАП збільшується зі зменшенням гестаційного віку. Таким чином, фактори ризику формування БЛД 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 [Knight D.B., Del Moral T., 2012]. Повторне пізнє (у віці понад 7 діб) відкриття ВАП та тривале її функціонування достовірно частіше призводить до формування БЛД, ніж так званий «ранній» ВАП, зареєстрований у перший тиждень життя [Aganda JV, Slyman R., 2009]. Пізнє повторне відкриття або уповільнене закриття ВАП на тлі нозокоміальної інфекції у дітей <1000 г ваги при народженні часто є істотним чинником ризику БЛД.

Оптимальна терапія клінічно значущої ВАП залишається дискусійною [Teixeira & Patrick J. Mpanaga, 2012]. Деякі немовлята з екстремально низькою масою із ВАП можуть не мати потреби в лікуванні, а ускладнення від невдалої медикаментозної терапії ВАП і подальшого хірургічного клемування недостатньо вивчені [Juliette C. Madan., 2013].

Враховуючи, що певний відсоток БЛД зберігається серед тих недоношених, що вижили, незважаючи на впровадження нових технологій, існує доцільність спрямування зусиль на зменшення проявів тяжкості БЛД, зменшення тривалості респіраторної терапії, часу перебування в ВАІТН та зниження інвалідності надалі.

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 за-

криття ВАП не відбувається зниження частоти розвитку БЛД [Crissinger K.D., Granger D.N., 2012]. Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що на формування БЛД більшою мірою впливає тривалість функціонування ВАП, а не сам факт її наявності.

Із розвитком технологій виходжування та лікування недоношених новонароджених особлива увага приділяється малоінвазивним та неінвазивним методам терапії. Початкове завдання підвищити виживання у глибоконедоношених новонароджених трансформувалося в підвищення якості життя та зменшення інвалідності у дітей, що вижили. Завдання досягти мети з мінімальними втратами та максимальним результатом змушує шукати нові перспективні шляхи підвищення якості лікування та зниження агресивності лікувальних заходів. На сучасному етапі найбільш пріоритетним напрямком у виходжуванні недоношених є пошук і впровадження в широку практику методик, що знижують інвазивність проведеної терапії.

Мета та завдання

Метою роботи було покращити результати лікування та зменшити відсоток формування БЛДі та її тяжких форм шляхом оптимізації фармакологічного закриття ВАП. Щодо задач дослідження, то ми намагалися:

1. З'ясувати вплив строків закриття артеріальної протоки на розвиток та перебіг БЛД.
2. Удосконалити спосіб фармакологічного закриття артеріальної протоки з використанням різних типів та форм інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) та розробити клінічний протокол.
3. Визначити вплив різних об'ємів інфузійної терапії на термін закриття артеріальної протоки та на розвиток і перебіг БЛД.

Матеріали та методи дослідження

Робота заснована на аналізі особистих спостережень протягом 2010 – 2014 рр. Дизайн дослідження: суцільне, проспективне, стратифікаційне. Нами було обстежено 91 недоношений новонароджений, які отримували лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КЗ «Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні» ДОР, зі строком гестації 26 – 31 тиждень з проявами респіраторного дистрес синдрому (РДС) та з ехокардіографічно діагностованою ВАП.

Критерії включення в досліджувані групи: недоношені новонароджені строком гестації 26 - 31 тиждень з проявами РДС, у яких ехокардіографічно діагностувалась ВАП. Критерії виключення з дослідження: діти з внутрішньошлунковим крововиливом 3-4 ступеню, вродженими вадами розвитку (ВВР), раннім неонатальним сепсисом.

Для оцінки ступеня тяжкості БЛД нами була розроблена комбінована оцінювальна таблиця ступеня тяжкості перебігу БЛД, яка включала рентгенологічну оцінку ознак бронхолегеневої дисплазії, що були запропоновані Шаповаловою В.В. із співав. та доповнена клінічними симптомами з урахуванням їх змін в залежності від стадії компенсації дихальної системи.

Для оцінки ефективності проведеної інтенсивної терапії всі діти стратифікаційно на 28 добу

життя за «Модифікованою таблицею оцінки ступеня важкості перебігу БЛД» були розділені на 3 групи за наявністю та ступенем тяжкості БЛД:

Група 1 – недоношені новонароджені (n=48) без проявів БЛД.

Група 2 – недоношені новонароджені (n=25) з БЛД легкого ступеню.

Група 3 - недоношені новонароджені (n=18) з середньо-тяжкою та тяжкою формами БЛД.

Розподіл за формами тяжкості БЛД серед дітей 3-ї групи: 28% немовлят мали прояви тяжкої форми та 72% обстежуваних мали середньо-тяжку форму. Діти поступали у відділення у віці першої доби життя в тяжкому стані з діагнозом РДС, мали ВАП та потребували штучної механічної вентиляції та інтенсивної терапії. Всі групи були репрезентативними за вагою, строком гестації та статтю. Хлопчиків було 54 (59,4%), дівчаток було 37 (40,6%). Вага при народженні в середньому складала $1205,0 \pm 435,0$ грамів.

У процесі обстеження виконувалися: клінічні дослідження (частота серцевих скорочень, частота дихання, залежність від дотації кисню, параметрів штучної вентиляції легенів або неінвазивної штучної вентиляції легенів, температура тіла, вага та її динаміка, темп діурезу, рівень свідомості за шкалою ком Глазго), лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові та сечі, кислотно-лужний стан, гази крові, глюкоза крові, електроліти), інструментальні дослідження (рентгенографія, вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрія, доплерографічні ехокардіографія, нейросонографія) та аналітико-статистичні методи.

Всі діти, які були під наглядом, обстежувалися у шість етапів: 1 етап дослідження виконувався на момент поступлення дитини до відділення. 2 етап – протягом 3-ї доби від початку проведення інтенсивної терапії. 3 етап - на 5-у добу. 4 етап – на 7-му добу. 5 етап – на 14-ту добу. На 28 добу життя проводилось встановлення діагнозу БЛД та розподіл на групи залежно від наявності БЛД та ступеню тяжкості.

Інтенсивна терапія у обстежуваних новонароджених була побудована на стандартному протоколі «Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» Наказ № 484 МЗ України від 21.08.2008 з додатковим урахуванням рекомендацій щодо інтенсивної терапії відкритої артеріальної протоки Development of Food and Drug Administration regulation «NEOFAX 2011, С. – 190 – 193».

Удосконалені нами методи інтенсивної терапії ВАП містилися:

1). Упорядкування призначення таких інгібіторів ЦОГ, як пероральна форма індометацину (в дозі 0,2/0,1/0,1 мг/кг/добу), внутрішньовенного ібупрофену (10/5/5 мг/кг/добу) та впровадження ректальної форми ібупрофену (20/10/10 мг/кг/добу) до моменту закриття артеріальної протоки.

2). Використання не тільки стандартних добових об'ємів інфузійної терапії, а й обмежених за об'ємом (рестриктивних) (50 мл/кг/добу в перші 3 доби життя та не більше 120 мл/кг/добу на 14 добу).

3). Методи респіраторної терапії СДР удосконалили за рахунок застосування неінвазивної вентиляції легенів, як переміжна назальна вентиля-

ція легенів та синхронізована переміжна назальна вентиляція легенів.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм STATISTICA v. 6.1 (StatsoftInc., США) (ліцензійний № AJAR909E415822FA).

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнти трьох досліджуваних груп початково перебували в однакових умовах та мали схожі клініко-біохімічні показники і відрізнялись лише застосованими методами інтенсивної та респіраторної терапії. Грунтуючись на меті дослідження, велике значення приділялось часу функціонування ВАП.

Щодо терміну закриття артеріальної протоки аналіз показав, що у ранній термін (до 3 діб) ВАП

була закрита максимально в 1-й та 2-й групах - у 84% та 88% дітей відповідно. У третій групі ми спостерігали закриття ВАП у ранній термін лише у половини обстежуваних. У відстрочений термін (4-7доба) ВАП була закрита в 1-й групі у 16% дітей та у 12% немовлят 2-ої групи. У 3-й групі у половини дітей ВАП була закрита у відстрочений та пізній термін. У 4% новонароджених 2-ої групи спостерігалися випадки реканалізації протоки, тоді як у 3-й їх було 6 (22%), що потребувало хірургічного кліпування. Якщо узагальнити, то в середньому найшвидше ВАП була закрита в 1-й групі (3,35±0,46 добу), у 2-й групі це відбувалося на добу довше (4,28±2,13 добу), у 3-й групі на 10,78±2,74 добу, що в три рази довше ніж в 2-й та в 2,5 рази довше, ніж у 1-й групі дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика узагальнених результатів у недоношених новонароджених 3-х груп. Mean ± SD (range)

	1 група	p*	2 група	p**	3 група	p***
Термін закриття ВАП, діб	3,35 ± 0,46	0,001	4,28 ± 2,13	0,005	10,78 ± 2,74	0,001
Індометацин, %	82	0,05	80	0,001	67	0,001
Ібупрофен в/в, %	8	0,05	8	0,001	16,5	0,001
Ібупрофен рект., %	10	0,05	12	0,001	16,5	0,001
Індометацин, діб	3,39 ± 0,16	0,001	2,89 ± 0,26	0,033	15 ± 3,73	0,001
Ібупрофен в/в+рект, діб	1,8 ± 0,2	0,005	3,0 ± 0,0	0,005	6 ± 2,67	0,005
Реканалізація ВАП, %	0	0,001	4	0,001	16,5	0,001
Кліпування ВАП, %	0	0,001	6	0,001	22	0,001
Термін на ШВЛ+НШВЛ, діб	8,33± 2,8	0,001	20,9± 0,8	0,004	38,6± 4,0	0,001
Термін на ШВЛ, діб	4,3 ± 0,5	0,001	11,2 ± 0,5	0,001	17,2 ± 4,0	0,001
Термін на НШВЛ, діб	4,1 ± 0,5	0,001	10,1 ± 3,2	0,001	19,7 ± 3,2	0,001
CPAP %	0	0,001	0	0,001	17	0,001
NIPPV %	20	0,001	40	0,001	44	0,001
SNIPPV %	80	0,001	60	0,001	39	0,001
Добовий об'єм у перші 7 діб, мл/кг/доб	55-108± 5,5	0,005	58-119± 4,5	0,005	66-125± 6,9	0,005
Ліжко-дні	40 ± 2,4	0,001	46 ± 4,6	0,005	62 ± 6,8	0,001

Примітка: * - порівняння між 1 та 2 групами; ** - порівняння між 2 та 3 групами;

*** - порівняння між 1 та 3 групами;

До того ж, в процесі дослідження визначено відсутність кореляційної залежності між терміном закриття артеріальної протоки та розвитком БЛД у першій групі ($r=0,02$; $p=0,005$). Серед дітей 2-ї групи, у яких ВАП була також закрита у ранній термін переважала, з невисоким ступенем вірогідності ($r=0,08$; $p=0,005$), лише легка форма. Серед дітей 3-ої групи, у яких ВАП закривалася у відстрочений термін, переважала тяжка та середньо-тяжка форми БЛД ($r=0,46$; $p=0,005$) (рис. 1).

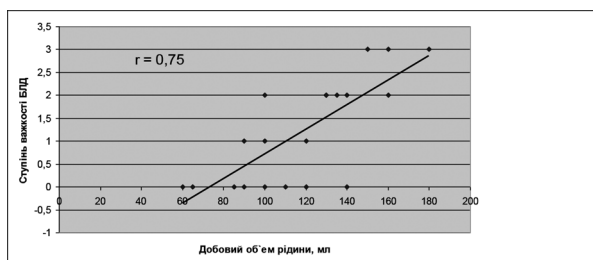


Рис 1. Кореляційна залежність ступеню важкості БЛД від терміну закриття ВАП у 3-й групі

У 1-й групі для закриття протоки 40 (83%) дітям з першої доби був призначений індометацин ентерально, 8 (16%) дітей отримували ібупрофен у ректальній формі. Оскільки у 8-ми (16%) дітей ВАП не була закрита у ранній термін (перші 3 доби), вони потребували продовження терапії інгібіторами ЦОГ. Загалом, у 1 групі індометацин ентерально призначався до моменту закриття протоки, у середньому 3,39±0,26 доби, а ібупрофен у внутрішньовенній або ректальній формі вводився до 2,2±0,8 діб.

У 2-й групі 19 (76%) дітей з першої доби отримували індометацин ентерально, а 6 (24%) немовлят - ібупрофен per rectum. Індометацин ентерально вводився до моменту закриття протоки, в середньому 2,87±0,26 доби ($p=0,005$). У якості другого курсу, 3-м (12%) дітям призначався ібупрофен внутрішньовенно.

У 3-й групі 12 (67%) дітям був також призначений індометацин per os. Решта новонароджених (6 осіб) ібупрофен отримувала у ректальній або внутрішньовенній формі, і у них протока була

закрита в ранній термін. У 9-ти (50%) дітей ВАП не була закрита у ранній термін (перші 3 доби), то їм призначали інгібітори ЦОГ другим курсом. Лише у 4-х (22%) дітей терапія фармакологічного закриття ВАП була неефективною і пацієнти потребували хірургічного клемування протоки у відстрочений термін.

Слід сказати, що ректальна форма ібупрофену показала однакову ефективність з внутрішньовенною та довела свою безпеку за рахунок відсутності таких тяжких ускладнень, як геморагічний синдром, крововиливи, олігурія, що є побічною дією індометацину.

При проведенні інфузійної терапії у новонароджених третьої групи ми дотримувались стандартних рекомендованих об'ємів інфузії, що складало 60 мл/кг/добу в 1-у добу життя з поступовим підвищенням до 100 мл/кг/добу на 5-ту та 160-180 мл/кг/добу на 14-28 добу життя. У дітей першої та другої групи ми призначали обмежені об'єми інфузійної терапії (50 мл/кг/добу в перші 5 днів життя і не більше 120 мл/кг/добу на 14 добу), що в середньому було на 20-25% менше рекомендованих ($p=0,005$). Обмежений об'єм рідини у досліджуваних хворих сприяв ранньому закриттю ВАП, що ми спостерігали в 1-й групі (рис. 2).

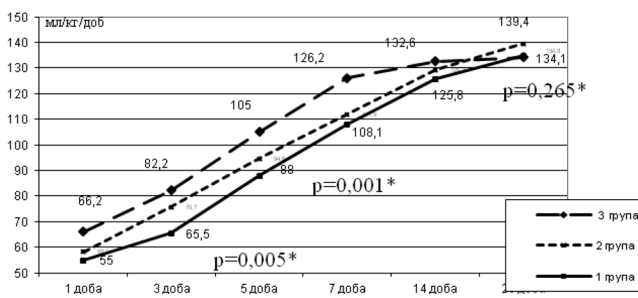


Рис. 2 Динаміка зміни добового об'єму інфузійної терапії у дітей трьох досліджуваних груп на різних етапах

Примітка: - * порівняння між групами;

Таким чином, великі об'єми інфузії, (в середньому на 20-25% більше ніж у 1-й групі) сприяють розвитку тяжкої та середньо-тяжкої форми БЛД ($p=0,005$), за рахунок збільшення набряклості тканин та підвищення внутрішньосудинного тиску. Все вище сказане підтверджується і кореляційним аналізом. Якщо на 1-у добу кореляційна залежність між добовим об'ємом рідини в 3 групі не висока ($r=0,33$; $p=0,05$), то на 3 добу її позитивний рівень зростає вдвічі ($r=0,53$; $p=0,005$). На 5 добу цей показник підвищується до 0,69 ($p=0,005$) та досягає максимальних значень на 7 добу ($r=0,75$; $p=0,001$) (рис. 3). У динаміці на 14 добу кореляція між об'ємом рідини та ступенем тяжкості БЛД у 3-й групі виражена не так сильно ($r=0,28$; $p=0,005$), а на останньому етапі вже практично не існувала ($r=0,02$; $p=0,005$).

Схожа динаміка прослідковувалась між групами і щодо ваги тіла. Максимальна негативна динаміка ваги тіла була тільки на 7-му добу в першій (-10,77±0,98 гр.) та (-10,63±1,86 гр.) у другій групі. У третій групі втрата маси тіла була повільні-

шою (-8,30±2,21 гр.; $p=0,01$), що на 15% менше, ніж у 1-й групі ($p=0,05$).

Найменший негативний баланс ваги тіла в 3-й групі на всіх етапах дослідження пояснюється недотриманням обмежень інфузійної терапії, що достовірно корелює ($r=0,56$; $p=0,001$) з розвитком тяжкої БЛД.

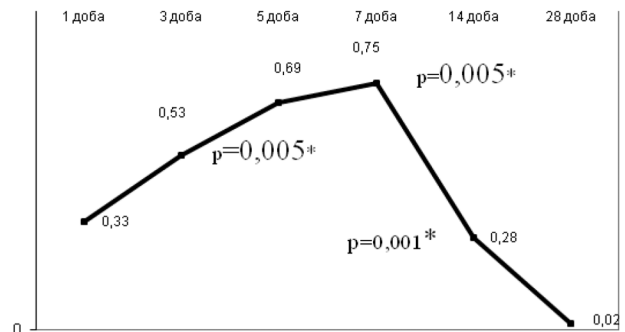


Рис. 3. Динаміка кореляційної залежності розвитку тяжких форм БЛД від зміни добового об'єму інфузійної терапії у дітей 3 групи на різних етапах

У свою чергу, в 1-й групі ми спостерігали прямо протилежну картину, а саме, максимально негативну динаміку ваги тіла в перші 7 днів, що прямо корелювала ($r=0,48$; $p=0,005$) з раннім терміном закриття ВАП і була відсутня кореляція з розвитком БЛД ($r=0,02$; $p=0,001$).

В усіх трьох групах, не дивлячись на обсяг рідини, що вводилася, темп діурезу, починаючи з 3-ї доби, був більше ніж 3,6 мл/кг/годину ($p=0,001$), а на 14 добу більше 3,8 мл/кг/год ($p=0,001$). Достатній діурез на всіх етапах обстеження сприяв зменшенню набряків тканин, і, не дивлячись на розповсюджену думку, що на тлі призначення інгібіторів ЦОГ розвивається олігурія, ми в нашому дослідженні цього не спостерігали.

На момент поступлення до відділення всі новонароджені мали прояви пригнічення свідомості на рівні коми I ступеню. Зростання ОШКГ спостерігалось вже на 5-ту та на 7-му добу, але міжгрупова його різниця почала суттєво відрізнятися тільки на четвертому етапі. У першій групі ОШКГ дорівнювала 12,60±0,19 балів, у 2-й та 3-й групах цей показник був зниженим - 11,25±0,44 та 10,94±0,53 балів відповідно ($p=0,005$). На 28 добу, як у першій, так і в другій групі рівень свідомості у новонароджених був однаковий ($p=0,045$) і становив 14 балів. Але у третій групі ОШКГ залишалася низькою і становила 11,83±0,43 ($p=0,005$) балів, що свідчить про наявність неврологічного дефіциту та корелює ($r=0,65$; $p=0,005$) з розвитком тяжкої та середньо-тяжкої форми БЛД.

На вихід хворих з коми в значній мірі впливає і стан їх мозкового кровообігу, який, у свою чергу, залежить від тривалості функціонування артеріальної протоки. В обстежуваних дітей 1, 2, 3-ої груп, за умови відкритої ВАП на першу добу, індекс резистентності судин був на рівні 0,86±0,01, 0,84±0,01 та 0,83±0,02 відповідно. На 3 добу життя, коли в переважній більшості дітей протока була закрита, RI знизився на 19% ($p=0,001$). Але в 3-й групі, починаючи з 5-ї доби та на подальших етапах, ми спостерігали його

підвищення на 5-9% ($p=0,001$), що, можливо, пов'язане із функціонуванням ВАП до відстроченого та пізнього терміну.

Гемодинамічні зміни у досліджуваних новонароджених переважно були залежні від тривалості функціонування артеріальної протоки, режиму інфузійної терапії та інотропної підтримки. Особливу увагу ми приділяли артеріальному тиску, частоті серцевих скорочень та швидкості кровоплину в легеневій артерії. Частота серцевих скорочень була в межах вікової норми та без суттєвих змін. На тлі введення інотропів ЧСС підвищувалась на 2-3% в усіх групах однаково та з 7-ої доби починала дещо знижуватися. У подальшому достовірної різниці ЧСС у різних групах не спостерігалось. Схожу динаміку ми отримали і в показниках АТ сист., АТдіаст., середнього артеріального тиску (САТ).

На момент надходження дітей показник швидкості кровоплину в легеневій артерії 3-ої групи був на 15,7% менше в порівнянні з 1-ою групою ($p=0,05$). Згодом, на 3-тю добу, після закриття артеріальної протоки, у першій та другій групах $V_{\max}La$ знизилась на 6% та 2% відповідно ($p=0,001$), а в третій навпаки зросла на 3% ($p=0,005$). У дітей, у яких формувалась БЛД та визначалась легенева гіпертензія, зростав і показник $V_{\max}La$. У той час, як у групі новонароджених, де не розвилась БЛД, на 28 добу він ще знизився на 8% ($p=0,001$).

Таким чином, для раннього закриття ВАП (перші 3 доби) ефективним виявився алгоритм призначення інгібіторів ЦОГ (пероральної форми індометацину або внутрішньовенної чи ректальної форми ібупрофену) на тлі рестриктивної інфузійної терапії (50 мл/кг/добу в перші 3-4 доби та не більше 120 мл/кг/добу на 14 добу). Оскільки існує високий кореляційний зв'язок ($r=0,75$) між добовим об'ємом рідини та ризиком розвитку БЛД, вищезгаданої рестриктивної інфузійної терапії слід дотримуватися всім недоношеним новонародженим 26-31 тижнів гестації з РДС для запобігання розвитку БЛД.

Висновки

У роботі вирішені питання особливостей розвитку та перебігу бронхолегеневої дисплазії у

Література

1. Снісарь В.І. Бронхолегенева дисплазія у недоношених новонароджених; патогенез, клініка, лікування та профілактика (ч.1) / Снісарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М. // Здоров'я ребенка. - №4(47). - 2013. - С.107-112.
2. Снісарь В.І. Бронхолегенева дисплазія у недоношених новонароджених; патогенез, клініка, лікування та профілактика (ч.2) / Снісарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М. // Здоров'я ребенка. - №5(48). - 2013. - С.134-142.
3. Применение режима вентиляции Neurally Adjusted Ventilatory Assist в интенсивной терапии новорожденных с тяжелой гипоксической-ишемической энцефалопатией / Сурков Д.Н., Капустина О.Г., Оболонский А.И. [и др.] // Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия: Шестой Российский конгресс, 12-15 сентября 2011 г.: м-лы конф. - М., 2011. - С. 129-130.
4. Снісарь В.І. Особливості респіраторної терапії у недоношених новонароджених: застосування неінвазивної вентиляції легень / Снісарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М. // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. - 2011. - №2д. - С. 168.
5. Снісарь В.І. Вплив строків закриття гемодинамічно значущої артеріальної протоки на ступінь важкості перебігу бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених / Снісарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М. // Медичні перспективи. - 2011. - Т. XVI, №2. - С.47.
6. Снісарь В.І. Применение неинвазивной триггерированной искусственной вентиляции легких (SNIPPV) в респираторной терапии у глубоконедоношенных детей для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии / Снісарь В.І., Оболонский А.И., Сурков Д.Н. // Педиатрическая анестезиология

недоношених новонароджених. Розкрита роль відкритої артеріальної протоки у формуванні БЛД, запропонований та випробований алгоритм фармакологічного закриття ВАП із застосуванням ректальної форми ібупрофену. Доведені переваги застосування неінвазивної респіраторної терапії та її безпека.

1. Термін закриття ВАП прямо корелює з ризиком розвитку БЛД та формуванням її тяжких форм. При своєчасному ранньому (в перші 3 доби) фармакологічному закритті ВАП у недоношених новонароджених ризик розвитку БЛД та її тяжких форм мінімальний (10%) ($r=0,42$; $p=0,005$). При закритті ВАП у пізній термін ризик розвитку БЛД зростає до 70% ($r=0,46$; $p=0,005$). При хірургічному кліпуванні протоки істотно зростає (в 1,5 рази) термін госпіталізації, у 70-80% немовлят розвивається БЛД з переважанням тяжких та середньотяжких форм ($r=0,55$; $p=0,005$).

2. Новий алгоритм фармакологічного закриття ВАП із застосуванням ректальної форми ібупрофену (в дозі 20 мг/кг/добу в першу добу та 10 мг/кг/добу на другу та третю) є неінвазивним методом, на відміну від внутрішньовенної форми, доказав свою ефективність – у 100% дітей ВАП була закрита у ранній (перші 3 доби) термін. Використання ректальної форми ібупрофену для фармакологічного закриття ВАП безпечно та однаково ефективно в порівнянні з внутрішньовенною формою ібупрофену та економічно доцільно.

3. Рестриктивна інфузійна терапія (50 мл/кг/добу у перші 4 доби) на тлі застосування інгібіторів ЦОГ у недоношених новонароджених позитивно впливає (у 86%) на закриття ВАП у ранній термін ($r=0,55$; $p=0,001$). Недотримання рестриктивної інфузійної терапії у недоношених новонароджених у 2 рази знижує ефективність лікування інгібіторами ЦОГ та прямо корелює з розвитком БЛД та її тяжких форм ($r=0,46$; $z=0,001$).

4. Доведено, що раннє фармакологічне закриття ВАП шляхом застосування ректальної форми ібупрофену на тлі жорсткого дотримання рестриктивної інфузійної терапії суттєво знижує ризик розвитку БЛД (приблизно до 3-5%) та значно покращує її перебіг за рахунок домінування легких форм.

и интенсивная терапия: Шестой Российский конгресс, 12-15 сентября 2011 г.: м-лы конф. – М., 2011. – С.128-129.

7. Минимально инвазивная терапия в выхаживании недоношенных новорожденных / Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. [и др.] // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2012. – №4. – С.28 – 33.

8. Клінічний випадок застосування протоколу мінімізації ятрогенної інвазії у новонароджених з двійні / Сурков Д.М., Оболонський О.І., Капустіна О.Г. [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. –2013.– Т.3(9). – С.152 – 155.

9. Минимальная инвазивность – основной перспективный вектор в современной стратегии выхаживания недоношенных новорожденных / Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т.8, №1. – С.32 –39.

10. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей / Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2013. – Т. 3, №1. – С.4-9.

11. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 нед / [Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Мавропуло Т.К., Оболонский А.И. и др.]– СПб.: Информ-Навигатор, 2013. – С. 89-96.

12. Анализ эффективности различных схем применения индометацина и ибупрофена при лечении открытого артериального протока при лечении открытого артериального протока у недоношенных новорожденных / Снисарь В.И., Сурков Д.Н., Иванов Д.О. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т.8, №5. – С.8-12.

13. Surkov D. Use of rectal ibuprofen for PDA closure in preterm neonates / D. Surkov, A. Obolonskiy, O. Kapustina // Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal. – 2014. – Vol.2(1). – P.11-16. doi:10.14587/paccj.2014.3

14. Снісарь В.І. Мінімізація ятрогенної інвазії – сучасні перспективи в лікуванні недоношених новонароджених / В.І. Снісарь, О.І. Оболонський, Д.М. Сурков // Перинатологія і педіатрія.– 2012.– №1(49). – С. 21 – 24.

15. Снісарь В.І. Физиология дыхания и респираторная поддержка у новорожденных / В.И. Снисарь, Д.Н. Сурков, А.И. Оболонский // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015.– Т.V.№1(15). – С.94–104.

16. Дука К.Д. Особливості клінічного перебігу бронхолегеневої дисплазії у дітей на тлі відкритої артеріальної протоки / К.Д. Дука, С.І. Ільченко, О.І. Оболонський // Патологія. – 2010. – Т.7., №3. – С. 50–52.

УЛУЧШЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГочНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

А.И. Оболонский², В.И. Снисарь¹, Д.М. Сурков²

**ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»¹
Областная детская клиническая больница²
(г. Днепропетровск, Украина)**

Резюме. Статья посвящена изучению особенностей развития и течения различных форм бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств и открытым артериальным протоком, особенностям интенсивной терапии.

Изучено влияние различных сроков закрытия артериального протока на развитие и степень тяжести БЛД. Доказано, что при фармакологическом закрытии ВАП в ранние сроки (до 3 суток) риск развития БЛД минимальный. Также доказано, что при позднем закрытии ВАП, особенно при хирургическом клипировании протока, существенно возрастает риск развития тяжелых и средне-тяжелых форм БЛД. Впервые использована и доказана безопасность и эффективность ректальной формы ибупрофена для фармакологического закрытия ВАП. Определено влияние различных объемов инфузионной терапии на срок закрытия ВАП и на развитие БЛД и ее тяжелых форм. С учетом корреляционных связей доказано, что применение рестриктивной, ограниченной по объему,

IMPROVING FLOW OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS BY OPTIMIZING PHARMACOLOGICAL THERAPY CLOSING DUCTUS ARTERIOSUS

O.I. Obolonsky², V.I. Snisar¹, D.M Surkov²

**SE «Dnepropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine»¹
Regional Children's Clinical hospital²
(Dnepropetrovsk, Ukraine)**

Summary. Thesis deals with the peculiarities of the development and course of the various forms of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus, intensive care.

The necessity of antenatal and intrapartum factors analysis in preterm infants due to risk of BPD formation was established. Timely analysis of BPD predictors allows you to make more precise prognosis of BPD development and start preventive therapy as early as possible. The effect of different timing of the closure of the ductus arteriosus in the development and severity of BPD was studied. It was proven that the pharmacological closure of PDA in the early stages (up to 3 days), significantly decreases the risk of BPD formation. The late closing of PDA, especially in cases of surgical clipping, increases the risk of severe and moderate-severe BPD. For the first time we have used the rectal forms of ibuprofen for pharmacological PDA closure. Its safety and efficiency have been proven.

The effect of different amounts of infusion

инфузионной терапии повышает эффективность ингибиторов ЦОГ по закрытию ВАП в ранние сроки и предупреждает развитие БЛД или улучшает ее течение.

Усовершенствован клинический протокол оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным с синдромом дыхательных расстройств и открытым артериальным протоком.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток, медикаментозная терапия закрытия ОАП.

therapy for PDA closing and BPD formation was defined. Taking into account the correlations it was shown that the using of volume intake restriction increases the effectiveness of COX to PDA closure in the early stages and prevents the development of BPD or improves its course.

Key words: preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, drug therapy closure of the PDA.