

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.23/24-007.17:616.131.3-007.253]-053.31

**О.І. Оболонський², В.І. Снісарь¹,
О.Ю. Оболонська¹**ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»¹,
Обласна дитяча клінічна лікарня²
(м. Дніпро, Україна)**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
ТА ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Резюме. У статті відображені сучасні аспекти патогенезу та клініки бронхолегеневої дисплазії у недоношених новонароджених. Надано аналіз впливу різних антенатальних та інтранатальних факторів на формування та перебіг бронхолегеневої дисплазії. Особливо розглянуто проблему відкритої артеріальної протоки, патогенез, механізми впливу на розвиток бронхолегеневої дисплазії та обтяження її стану. Розглянуто клінічні та патогенетичні аспекти функціонування відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених.

Ключові слова: недоношені новонароджені, бронхолегенева дисплазія, відкрита артеріальна протока.

Респіраторний дистрес-синдром та його наслідки, зокрема бронхолегенева дисплазія, є найбільш поширеними варіантами ураження органів дихання у недоношених новонароджених [1]. Бронхолегенева дисплазія (БЛД) - це поліетіологічне хронічне захворювання морфологічно незрілих легень, що розвивається у новонароджених, головним чином глибоконедоношених дітей, як результат інтенсивної терапії респіраторного дистрес-синдрому (РДС) або пневмонії. Протікає це захворювання із переважним ураженням бронхіол і паренхіми легень, розвитком емфіземи, фіброзу та порушенням реплікації альвеол [2, 3]. Проявляється БЛД у дітей віком 28 днів життя і старше, у вигляді бронхообструктивного синдрому і симптомів дихальної недостатності. Характерними є специфічні рентгенологічні зміни в перші місяці життя і регрес клінічних проявів по мірі росту дитини.

Вермонт-Оксфордська мережа у 2010 році опублікувала дані по 6198 недоношеним масою 401-1000 грам із 33 медичних центрів США за попередні 24 місяці. За період спостереження померли 88 немовлят (1,4%), ще у 34% новонароджених констатована глибока інвалідність, асоційована, насамперед, з важкими формами перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та внутрішньошлунковими крововиливами (ВШК).

Ще більш категоричними були результати аналізу летальності та захворюваності у 9575 недоношених 22-28 тижнів гестації і масою 401-1500 грам (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research, CIF (2010): вижили у віці 22 тижнів 6% дітей, інвалідність становила 100%; у віці 28 тижнів вижили 92% дітей, інвалідність становила 43%. Всього: 93% дітей мали РДС, 50% з яких потребували проведення ШВЛ; 46% мали відкриту артеріальну протоку (ВАП) (серед яких 71% отримували індометацин, 13% дітей отримували ібупрофен та 27% були прооперовані); 16% мали ВШК 3-4ст.; 11% - некротичний ентероколіт (НЕК); 36% - пізній неонатальний сепсис; 68% дітей – бронхолегенева дисплазія (БЛД). Середні строки перебування у стаціонарі: 84 ліжок/днів (л/д) (від 141 л/д при гестаційному віці 22 тижнів до 63 при 28 тижнів) [4,5].

Із розвитком технологій виходжування глибоконедоношених новонароджених особлива увага приділялася профілактиці БЛД. Проте, незважаючи на вдосконалення методів респіраторної терапії та значний відсоток виживання серед глибоконедоношених, у популяції виживших відзначено формування так званої «нової» БЛД [5]. 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 із зростанням потреби в кисні і відповідну клінічну симптоматику дихальної недостатності [5,6].

Незважаючи на впровадження нових технологій, певний відсоток БЛД зберігається серед виживших недоношених [6]. Існує доцільність спрямування зусиль на зменшення проявів тяжкості БЛД, зменшення тривалості респіраторної терапії, часу перебування у ВАІТН та зниження інвалідності надалі. Раннє застосування неінвазивної вентиляції у немовлят ≤ 1250 г сприяє зниженню смертності та частоти БЛД (43% vs 67%) [6,7].

Частота БЛД широко відрізняється в різних неонатальних центрах. Ці варіації пояснюються в основному відмінностями контингенту, терапевтичних стратегій та прийнятих рішень [6,7]. У цілому, частота БЛД збільшується зі зменшенням гестаційного віку (ГВ) і ваги при народженні [6,7].

У США БЛД розвивається у 40-65% дітей з ГВ < 29 тижнів [8]. Захворювання рідко зустрічається у недоношених з ГВ > 32 тижнів. Чим менше гестаційний вік і вага при народженні, тим частіше у таких дітей розвивається БЛД. За даними результатів роботи сучасних перинатальних центрів, БЛД рідко розвивається у дітей з масою тіла при народженні більше 1200 г і гестаційним віком більше 30 тижнів. Антенатальне використання глюкокортикостероїдів для профілактики РДС, рання сурфактантна терапія та «м'які», менш агресивні режими ШВЛ з використанням сучасних апаратів вентиляції знижують тяжкість ураження легень, особливо у більш зрілих дітей. Сучасні дослідники констатують факт, що за останнє десятиліття тяжкість перебігу БЛД зазнала помітних змін у

бік більш легких («м'яких») форм [8].

Уявлення про патогенез БЛД значно розширилися за останні роки. Тим не менш, більшість методів, що використовують для її терапії, не є доказовими [9]. БЛД вперше описана у 1967 році Уільямом Норсвеєм 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). У.Норсвей описав БЛД як патологічний стан, що характеризується емфіземою, фіброзом і бронхіолітом, та клінічно проявляється тахіпноєю, гіпоксемією, гіперкапнією, ретракцією міжреберних і підреберних м'язів через аномалії легеневої властивостей.

Відповідно до широко прийнятих критеріїв, запропонованих на консенсусній конференції в 2000 р., недоношені діти, які потребували додаткового кисню принаймні протягом 28 днів, стража-

дають на БЛД [9]. Залежної від необхідності додаткового кисню або респіраторної підтримки в 36 тижнів постконцептуального віку або при виписці із стаціонару визначається ступінь тяжкості хвороби - легкий, середньотяжкий або тяжкий перебіг (рис. 1). Терапія киснем $> 21\%$ у 36 тижнів постконцептуального віку або при виписці є не реакцією на який-небудь гострий стан, а являє собою постійну терапію протягом декількох попередніх і наступних днів.

У даний час визначена ціла група причин, що відіграють роль у формуванні БЛД. В історичному плані спочатку чільну роль у формуванні БЛД відводили високому відсотку кисню при проведенні ШВЛ (при високій концентрації кисень, який є хімічно активною речовиною, «обпікає» легені дитини. Далі події розвиваються за звичним сценарієм: пошкодження - запалення - репарація за допомогою проліферації фіброblastів [10,11].



Рис. 1. Визначення та класифікація БЛД

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 [10,11]. В останні роки тенденція до модифікації методик ШВЛ з використанням volume-вентиляції з малими, замість великих, дихальних об'ємів, призвела до появи терміна «волюмотравма». Волюмотравма припускає пошкодження легень дихальним об'ємом, розрив альвеолярних і бронхіолярних проток призводить до інтерстиціальної емфіземи, яка значно збільшує ризик розвитку БЛД [12].

Додатковими, але не менш важливими чинниками, що призводять до розвитку БЛД, є: незрілість легень, набряк легеневої тканини внаслідок системної запальної відповіді або надлишкового призначення рідини, дефіцит антиоксидантних систем (дефіцит ферментів антиоксидантного захисту, вітамінів А і Е) [10].

Слід зазначити ще одну анатомічну особливість легень плода та новонародженого - відсутність колатеральних повітро-провідних шляхів. Легені дорослої людини мають анатомічні структури, що дозволяють повітрю потрапляти в ділянки легень дистальніше місця обструкції. Описано три типи таких структур: міжальвеолярні, бронхіоло-альвеолярні та між бронхіолами. Таких комунікацій немає у дітей раннього віку. Відсутність шляхів

для колатеральної вентиляції у новонародженого обумовлює підвищений ризик ателектазів або емфіземи, а також порушень вентиляційно-перфузійних співвідношень. Незрілість легень 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 [13].

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

З урахуванням того, що інфекція може слугувати пусковим фактором каскаду руйнівних процесів, у даний час активно проводяться дослідження щодо ролі пренатальних інфекцій у розвитку БЛД. До теперішнього часу виявлено достовірно більші рівні маркерів запалення в пуповинній крові дітей з РДС, у яких згодом розвинулася БЛД, у порівнянні з новонародженими з РДС, у яких не розвинулася БЛД. При обстеженні недоношених дітей з РДС рівні інтерлейкіну-1 є достовірно вищими в тих із них, у яких згодом розвинулася БЛД, тому ІЛ-1 є маркером запалення, а також ІЛ-1 є фак-

тором росту фіброblastів, а фіброзна перебудова всіх структур легень - патоморфологічна основа БЛД [14].

Що стосується самих збудників інфекційно-запального процесу, то важливу роль відводять колонізації *U. urealyticum* і *Mycoplasma* (Couroucli, 2000), респіраторно-синціального вірусу, аденовірусу.

Є також дані щодо генетичної схильності до розвитку БЛД [10], зокрема:

- Расова приналежність - біла раса.
- Чоловіча стать.
- Генетично детермінований дефіцит протеїну U сурфактанту.

• Велика частота бронхіальної астми та хронічних неспецифічних захворювань легень серед родичів хворого на БЛД.

- Атопія в родині.

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

Основний фактор ризику розвитку БЛД - незрілість легень. Хоріоамніоніт - запалення плаценти, оболонки плода і пуповини - може викликати легенево і системну запальну відповідь у плода, яка надалі посилюється постнатальними факторами, такими як інфекція, токсична дія кисню, механічна вентиляція і відкрита артеріальна протока [15].

Гістологічні ознаки БЛД являють собою розрідження дисморфного мікроциркуляторного судинного русла легень у поєднанні зі зменшенням кількості альвеол, розміри яких збільшені, і незначним інтерстиціальним фіброзом. Ці морфологічні зміни відображають зменшення площі газообміну.

За «класичної» або важкої БЛД виявляється метаплазія або втрата епітелію дихальних шляхів, залозиста гіперплазія і гіпертрофія гладкої мускулатури в дрібних дихальних шляхах, а також поєднання інтерстиціального фіброзу, емфізематозних і бульозних змін і мікроателектазів [10,15].

До введення замісної сурфактантної терапії класична форма БЛД розвивалася у досить зрілих новонароджених з тяжким СДР, які протягом тижнів потребували механічної вентиляції з високим піковим тиском і високими концентраціями кисню. У них часто розвивалися інтерстиціальна емфізема і пневмоторакс. Типовою рентгенологічною ознакою було поєднання фіброзної консолидації та перерастягнутих кістозних порожнин у легенях [15].

Діти, хворі на цю «нову» БЛД, є надзвичайно недоношеними з дуже низькою масою тіла, які часто після початкової фази зі слабкими потребами у штучній вентиляції і кисні, після 10-ї доби життя починають проявляти прогресуюче погіршення легеневої функції зі зростанням потреби у кисні з відповідною клінічною симптоматикою дихальної недостатності. З'являються ознаки респіраторного дистресу і необхідність у дотації кисню. Клінічне погіршення зазвичай супроводжується появою «туманності» легень на рентгенограмі, що відображає підвищення альвеолярно-капілярної проникності. Гістологічно в легенях

цих пацієнтів після раннього інтерстиціального набряку, корелюючого з клінічним погіршенням, виявляється картина порушеного диференціювання паренхіми з явно зниженою кількістю збільшених у розмірі альвеол. Виявляється септальний і перибронхіальний фіброз, який менш виражений, ніж при класичній формі [16].

Разом із незрілістю легень, у критично недоношених немовлят і пов'язаної з цим особливою їх вразливістю, існує ще цілий ряд факторів ризику, що сприяють виникненню БЛД [17]:

- малий гестаційний вік і вага при народженні;
- важкий синдром дихальної недостатності;
- тривалість та інтенсивність штучної вентиляції легень;
- фракція кисню у газовій суміші та тривалість його застосування;
- відкрита артеріальна протока (ВАП);
- надмірна кількість введеної рідини в перші доби життя;
- хоріоамніоніт в анамнезі;
- нозокоміальні інфекції, сепсис;
- спадкові колагенози.

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень ясно продемонстрував, що антенатальне введення кортикостероїдів з метою стимуляції дозрівання легень, розпочате принаймні за 24 години до передчасних пологів, знижує частоту СДР, необхідність механічної вентиляції і неонатальну летальність. Повторні курси антенатальних стероїдів не виправдані у зв'язку з негативним впливом на зріст плода і окружність голови [17].

Замісна сурфактантна терапія СДР значно знижує частоту пневмотораксу, покращує оксигенацію і знижує неонатальну смертність недоношених дітей. Профілактичне або раннє введення сурфактанту (в перші 2 години життя) збільшує виживання екстремально недоношених дітей без БЛД, у порівнянні з пізнім лікуванням розвиненого СДР. Сурфактанти тваринного походження призначені більше для лікування розвиненого СДР, оскільки вони знижують комбінований ризик БЛД або смерті [18].

Системні кортикостероїди покращують функцію легень у екстремально недоношених дітей з БЛД, що вже виникла або розвивається, шляхом пригнічення запальної відповіді в легенях і зменшення судинної проникності. Раннє призначення системних кортикостероїдів для профілактики БЛД невиправдано у зв'язку з серйозними короткостроковими і віддаленими побічними ефектами [19]. Раннє введення системного дексаметазону в перший тиждень життя прискорює екстубацію, знижує ризик БЛД у тих, що вижили, але не знижує смертність. Значно збільшується ризик несприятливого неврологічного результату, а головне - дитячого церебрального паралічу. Важкі короткострокові ускладнення системно призначуваного дексаметазону включають гостру шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію, гіперглікемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, зниження темпів росту, артеріальну гіпертензію, важкі форми ретинопатії. Таким чином, ризик раннього призначення дексаметазону перевищує його переваги [19].

Ефект інгалаційних кортикостероїдів на функцію легень недоношених дітей з БЛД варіабельний і важко передбачуваний. Інгаляції кортикостероїдів у перші два тижні життя асоційовані з тенденцією до зменшення частоти застосування системних кортикостероїдів, але перевага їх відносно розвитку БЛД не доведена. У європейському мультицентровому дослідженні щодо ризику розвитку БЛД при тривалому їх використанні вивчалася можливість зменшення доз інгалаційних кортикостероїдів [20].

Адекватна оксигенація недоношених дітей із загрозою або розвинутою БЛД повинна забезпечувати нормальний розвиток легенів і запобігати розвитку легеневої гіпертензії. З іншого боку, кисень пошкоджує тканини за допомогою високореактивних радикалів, а перекисне окислення ліпідів мембран посилює пошкодження легенів. Незріла внутрішньоклітинна антиоксидантна система не в змозі адекватно протистояти ефектам відносної гіпероксії на такий орган, як легені. Екстремально недоношені новонароджені, у яких підтримуються низькі рівні сатурації, мають кращі результати розвитку легень. У великому рандомізованому контрольованому дослідженні у дітей, народжених у 25-28 тижнів гестації, SpO_2 у яких підтримувалася в межах 85-89% з першого дня життя, відзначений значно знижений ризик важкої і середньоважкої БЛД у порівнянні з групою дітей з цільовою SpO_2 91-95%. Тим не менш, смертність у групі з більш низькою цільовою SpO_2 виявилася значно вище, що було підтверджено і в іншому великому дослідженні. На даний час вважається, що діти екстремально малого ГВ недостатньо толерантні до використання цільового рівня SpO_2 менше 90%. Але, слід максимально уникати гіпероксії [21].

У перші тижні життя дихальні шляхи багатьох екстремально недоношених новонароджених колонізовані *Ureaplasma urealyticum* або *U. parvum*, слабовірулентними патогенами материнських пологових шляхів, які однак можуть стати причиною вираженого запального процесу в легенях. Лікування дітей з такою колонізацією еритроміцином та азитроміцином не дало суттєвого покращення щодо розвитку БЛД. Низька ефективність лікування може бути пов'язана з тим, що запальна відповідь з боку легеневої тканини дитини запускається та персистує вже внутрішньоутробно і початок лікування в перші дні життя є занадто пізнім.

Ще один напрямок лікування – це зменшення набряку легенів. Традиційне використання діуретиків є дискусійним. Віддалені результати у вигляді запобігання або лікування БЛД поки не доведені. Діуретична терапія без постійного контролю електролітного профілю може призводити до значного електролітного дисбалансу, гіперкальціурії, остеопатії, нефрокальцинозу [22]. Однак розвиток набряку легенів є ще більшою загрозою життю.

Враховуючи патофізіологію БЛД, стає питання бронходилатації. Тут є доцільним використання бронходилататорів, але не в ранній стадії. У ранній стадії БЛД бронходилататори не відіграють ніякої ролі. У пацієнтів з розвинутою БЛД і бронхіальною обструкцією з різними результатами ви-

користувалися різні бронходилататори. У деяких пацієнтів спостерігалось тимчасове зниження опору дихальних шляхів і поліпшення легеневої функції; у інших зазначалося, навпаки, посилення симптомів дихальної недостатності [22].

Відкрита артеріальна протока (ВАП) - один з патологічних станів, характерних для глибоко недоношених новонароджених, особливо з респіраторним дистрес-синдромом (РДС). Частота розповсюдженості ВАП пропорційна гестаційному віку новонароджених та вазі при народженні - так, у новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менше 1000 г ВАП діагностується у 55-70% [23].

Аntenатальне функціонування артеріальної протоки досягається в результаті рівноваги між двома групами факторів – тих, що сприяють закриттю протоки та тих, що підтримують її відкритою. Фактори, що забезпечують антенатальне підвищення тонуусу ВАП, вивчені мало. До них відносяться рівень вмісту позаклітинного кальцію. Доведено, що чутливість гладком'язової стінки ВАП до контрактильного впливу кальцію значно вище, ніж у стінок аорти і легеневої артерії. Ендотеліїн-1 також відіграє важливу роль у формуванні тонуусу стінки АП [23]. Фактори, що сприяють підтриманню ВАП відкритою, вивчені значно краще. У першу чергу це високий тиск крові в просвіті судини, обумовлений високим судинним опором легневих артеріол [22,23]. Крім того, сама артеріальна протока продукує цілу низку ендогенних вазодилататорів. Найбільш важливими в підтриманні протоки відкритою, особливо в більш пізні терміни вагітності, залишаються простагландини (ПГ). У стінці протоки продукуються обидві ізоформи ферменту, що забезпечує синтез ПГ - циклооксигеназа-1 та циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Найбільшу роль відіграє простагландин E2. Ступінь чутливості стінки артеріальної протоки до релаксуючої дії цього простагландину значно вища, ніж в інших судинах. Стінка артеріальної протоки чутлива не тільки до дії ПГ, що виробляються в ній самій, але й до рівня циркулюючого ПГЕ2. Основним джерелом ПГ є плацента, а їх катаболізм відбувається в тканинах легенів. Таким чином, у плода в умовах різко зниженого легеневого кровотоку створюються передумови для високої концентрації ПГ у крові [23]. Значна роль ендогенного оксиду азоту (NO), який також виробляється в стінці протоки і підтримує її відкритою, доведена і клінічно, і в експерименті.

Оксид вуглецю (CO) також є вазодилататором і виявляється в ендотелії і м'язовій стінці протоки. Кількість CO, що виробляється стінкою протоки в звичайних умовах, не може значно вплинути на її тонуус, одночасно при збільшенні синтезу CO, наприклад, при ендотоксинемії, можлива проява його вазодилатуючого ефекту [23]. Як і у більшості гладком'язових судин, під дією гіпоксії в протоці відбувається зниження тонуусу м'язової стінки. Невисокий вміст кисню в крові плоду призводить до того, що протока залишається відкритою. Протягом останнього триместру вагітності підвищується концентрація циркулюючих ПГ. Одночасно проходять зміни в стінці протоки,

які готують її до закриття: потовщується м'язовий шар судинної оболонки, яка стає менш чутливою до дилатуючої дії ПГ і більш чутливою до констрикторної дії кисню, значно потовщується інтима, стає тоншою еластична оболонка. Поєднання потовщення інтими зі спазмом судини внаслідок підвищення рівня кисню в крові призводить до функціонального закриття артеріальної протоки після народження (зазвичай протягом перших годин життя). Анатомічне закриття з диференціацією та апоптозом клітин гладком'язової оболонки в подальшому призводить до утворення артеріальної зв'язки (до 3-4-го тижня життя) [23,24].

Початком перебудови кровообігу новонародженої дитини є перетин пуповини і перший подих. Припинення пуповинного кровообігу (зв'язку з плацентою) призводить до різкого зниження рівня циркулюючих ПГ та підвищенню системного артеріального тиску. Наповнення легенів повітрям і початок газообміну призводять до зниження механічного здавлення судин легенів легеневою тканиною, підвищенню напруги кисню крові (PaO₂), що викликає різке збільшення легеневого кровотоку та зниження опору легеневої судини. Таким чином, напрямок струму по артеріальній протоці змінюється на ліво-правий, а потім, в умовах низького легеневого опору, зовсім припиняється плин крові по протоці. Значну роль також відіграє постнатальне підвищення рівня парціального тиску кисню крові.

У доношених новонароджених відразу після народження ВАП спазмується, але не відбувається її негайного закриття. У більшості здорових доношених новонароджених протягом перших 12 годин життя зберігається переважно ліво-правий шунт по протоці, однак гемодинамічного значення це не має. Більшість зареєстрованих в перший тиждень життя випадків ВАП у доношених новонароджених закривається спонтанно [23,24].

У здорових недоношених новонароджених з терміном гестації 32 – 35 тижнів, з мінімальними респіраторними проблемами, ВАП закривається звичайно у той же термін, що і у доношених дітей. Водночас, у недоношених новонароджених, особливо дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), часто спостерігаються порушення механізмів закриття ВАП. Навіть у випадку, якщо після народження відбувається функціональне закриття судини, рідко досягається етап глибокої ішемії м'язової стінки, що створює передумову для реканалізації протоки. Крім того, чітко простежується зв'язок між незрілістю новонародженого, РДС, інфекційними захворюваннями та ризиком повторного відкриття протоки [23,24].

Цілий ряд механізмів незрілої дитини, які наведені вище, спрямовані на підтримку протоки відкритою і після народження. До внутрішніх факторів належать незріла м'язова оболонка, вазодилатуючі речовини (простагландини, ендогенний оксид азоту), що продукуються стінкою протоки. Ці фактори порушують не лише функціональне, але й анатомічне закриття протоки. До зовнішніх факторів можна віднести низький рівень кортизолу у недоношених новонароджених (кортизол сприяє зниженню синтезу ПГ і знижує чутливість стінки протоки до їх дії), високий рі-

вень циркулюючих ПГ. Одним з факторів, що сприяють викиду ПГ в кров, є, наприклад, ШВЛ, так як легенева тканина багата арахідоновою кислотою - попередником ПГ, а ШВЛ завжди травмує легені. До віку у 7 днів життя рівень ПГ в крові має тенденцію до зниження, що пояснюється зниженням ефективності інгібіторів ЦОГ в терапії ВАП. Пізніше (старше 7 днів) повторне відкриття артеріальної протоки майже завжди обумовлене інфекційним процесом внаслідок виділення прозапальних цитокінів. Найбільшу роль у цьому відіграє фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) - медіатор запалення, рівень якого достовірно підвищений у новонароджених з відкритою артеріальною протокою у пізній термін і запускає метаболічний каскад, наприкінці якого знаходяться, зокрема, ендогенний оксид азоту та ПГ. Термін закриття ВАП у недоношених новонароджених значно варіює. Ряд авторів відзначає, що чим швидше відбувається констрикція судини в перші години після народження, тим ймовірніше спонтанне закриття ВАП, виняток складають глибоко недоношені новонароджені (ГВ <27 тижнів) [23,24].

Термін ВАП визначає шунтування крові зліва направо - з 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. Клінічні наслідки функціонування ВАП залежать від ліво-правого шунтування крові та здатності організму новонародженого компенсувати гемодинамічні проблеми. До компенсаторних механізмів відносяться: здатність збільшувати серцевий викид за рахунок сили або частоти серцевих скорочень та здатність перерозподіляти знижений кровотік шляхом зниження діастолічного тиску та спазму судин органів. Спектр ускладнень можна розділити на 2 групи:

- 1 - ускладнення, пов'язані з підвищеним кровонаповненням легенів;
- 2 - ускладнення, пов'язані з гіперперфузією органів (нирки, кишківник, мозок).

Зазвичай протягом перших годин життя новонародженого, особливо за наявності респіраторної патології, відносно високий легеневий судинний опір нівелює гемодинамічну значущість шунтування крові по ВАП. Однак, зі зниженням тиску в легеневій артерії підвищується кровонаповнення легенів та погіршується їхня функція. Також існує припущення, що надлишкове введення рідини в перші години життя може призвести до клінічної маніфестації ВАП.

До ускладнень, пов'язаних із функціонуванням АП, відносять РДС та потребу в ШВЛ, легеневі кровотечі, бронхолегеневу дисплазію, застійну серцеву недостатність, внутрішньошлункові крововиливи, некротизуючий ентероколіт та інтолерантність до ентерального харчування, ретинопатію недоношених, летальність [23,24].

Респіраторний дистрес синдром, як відомо, затримує закриття ВАП, проте зв'язок між цими патологічними станами також значно залежить від ГВ новонародженого. Лише у 11% новонароджених з ГВ 30 тижнів і більше, які страждають на РДС, у віці 4 днів життя буде реєструватися ВАП.

Водночас, у групі новонароджених з тяжким РДС і ГВ менше 30 тижнів, ВАП виявляється у 65% випадків. Частота виявлення ВАП пропорційна гестаційному віку і вазі новонароджених, - так, у новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менш ніж 1000 г потреба в лікуванні ВАП складає 55-70%.

В основі негативного впливу на легеневу тканину лежить значне перевантаження малого кола кровообігу внаслідок повернення великої частини крові до легенів, минаючи велике коло кровообігу, що призводить до інтерстиціального набряку. Низький онкотичний тиск плазми та висока проникність капілярів (характерна для недоношених новонароджених) призводять до дифузії рідини в просвіт альвеоли, інактивзації сурфактанту та зростання тяжкості РДС. У перші 24-72 години цей ефект нівелюється посиленням лімфатичного відтоку від легень. Однак, якщо протока залишається відкритою довше цього періоду, відбуваються значні порушення механіки легень, прогресивне погіршення газообміну [25].

ВАП є чинником ризику розвитку БЛД [26]. 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 лігування протоки, має позитивний вплив, хоча доказів ефективності цього методу для профілактики БЛД поки що недостатньо [26].

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 частині неонатальних реанімаційних відділень. Діагностичні підходи та показання до терапії нерідко були запозичені з протоколів ведення доношених новонароджених з вродженими вадами серця (ВВС). До кінця 90-х років у вітчизняній літературі зустрічалися поодинокі згадки про проблему ВАП у недоношених дітей. Як результат, в Україні до останнього часу відсутні єдині діагностичні і терапевтичні підходи щодо діагностики та лікування ВАП у недоношених новонароджених.

У недоношеної дитини вагою 1413 г закриття ВАП вперше було здійснено в 1963 р. [24]. Таким чином, протягом 13 років, до 1976 р., коли вперше для закриття ВАП був застосований індометацин, хірургічне лікування залишалося єдиним методом терапії ВАП у недоношених дітей. З 1995 р.

у світі, крім індометацину, з метою закриття ВАП використовується також ібупрофен, що має ряд переваг [27].

Питання про направлення струму крові по артеріальній протоці є основоположним для визначення клінічної значущості шунта. Існує поширена помилка про те, що, незважаючи на порушення закриття протоки у недоношених дітей після народження, тиск в системі легеневої артерії настільки високий, що в перші дні життя скидання крові по судині незначний. Насправді, тільки у невеликої частини недоношених новонароджених тиск у легеневій артерії дійсно настільки високий. У більшості недоношених системний артеріальний тиск значно перевищує тиск в легеневій артерії, що визначає напрямок шунтування крові переважно зліва направо [28].

У новонароджених з ВАП реєструється виражена флюктуація мозкового кровотоку і зниження кінцевої діастолічної та середньої швидкості кровотоку [28, 29]. Шунтування крові по артеріальній протоці в ранній термін призводить до значного збільшення частоти внутрішньошлуночкових крововиливів, ВШК та гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Достовірний зв'язок між діаметром ВАП та низьким системним кровотоком виявлено в перші 5 годин життя, у той час як у віці 12 годин життя цей зв'язок не є доведеним [28,29].

Висновки

Профілактика та лікування БЛД - найбільш складне завдання сучасної неонатології. БЛД - це мультифакторіальне захворювання, тому для зменшення частоти і важкості патології необхідні мультимодальні підходи. Більшість новонароджених з ВАП вимагають проведення тривалої штучної вентиляції легенів і дотації кисню, крім того, повторне пізні (у віці більше ніж 7 діб) відкриття АП і тривале її функціонування достовірно частіше призводить до формування БЛД, ніж так звана «рання» ВАП, зареєстрована в перший тиждень життя.

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. Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що на формування БЛД у більшій мірі впливає тривалість функціонування ВАП, а не сам факт її наявності.

Література

1. Trembath A. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia / A. Trembath, M. Laughon // Clin Perinatol. – 2013. – Vol. 39(3). – P. 585–601.
2. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1715–22.
3. Mourani P.M. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond / P.M. Mourani, S.H. Abman // Curr. Opin. Pediatr. – 2013. – Vol.25. – P.329–337.
4. Vermont Oxford Network DRM Study Group: Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates / M.S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk, R. de Klerk, M. Reilly, D. Howard, K. Ferrelli, J. O Orell, R.F. Soll //Pediatrics. - 2011. - Vol.128. - P.1069–1076.
5. Bancalari EH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology / EH. Bancalari, AH. Jobe // J. Pediatr. – 2012. – Vol.161. – P.585–588.

6. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. 443–456.
7. European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology*. – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.
8. PERFECT Preterm Infant Study Group: 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care / L. Rautava, J. Eskelinen, U. Häkkinen [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2013. – Vol. 167. – P. 40–46.
9. Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.
10. Stenmark K. R. Lung vascular development: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / K. R. Stenmark, S. H. Abman // *Ann Rev Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 623–661.
11. Laughon M. Antecedents of chronic lung disease following three patterns of early respiratory disease in preterm infants / M. Laughon, C. Bose, E.N. Allred // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96(2). – P. 114–120.
12. Bancalari E.H. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology / E.H. Bancalari, A.H. Jobe // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161(4). – P. 585–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.054. Epub 2012 Jul 10.
13. Saugstad O.D. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia / O.D. Saugstad // *J. Perinat. Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 571–577.
14. Endothelin-1 impairs angiogenesis in vitro through Rho-kinase activation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal sheep / J. Gien, N. Tseng, G. Seedorf [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 252–262.
15. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care / Jr. D. Hayes, Jr. J.T. Meadows, B.S. Murphy [et al.] // *Prim. Care. Respir. J.* – 2011. – Vol. 20(2). – P. 128–33. – <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00002>.
16. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity / B. M. Levesque [et al.] // *Neonatology*. – 2013. – Vol. 104. – P. 56–64.
17. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children / Z. Ali, P. Schmidt, J. Dodd [et al.] // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60. – P. A4688.
18. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / M.X. Rojas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – CD000510.
19. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial / A.M. Porto, I.C. Coutinho, J.B. Correia [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d1696.
20. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU): Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth / C. Gyamfi-Bannerman, S. Gilbert, M.B. Landon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 555–559.
21. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants / J.A. Dawson, C.O. Kamlin, C. Wong [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 127. – P. 255–259.
22. Madurga A. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / A. Madurga, I. Mizikova, J.E. Ruiz-Camp // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2013. – P. 893–905.
23. Володин Н.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина. – М. – 2012. – С. 34.
24. Крючко Д.С. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных / Д.С. Крючко, Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, А.А. Рудакова // *Вопросы практической педиатрии*. – 2010. – т. 5, №2. – С. 57–65.
25. Madan J.C. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome / J.C. Madan [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 123(2). – P. 674–681.
26. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infant / L. Adrouche-Amrani, R.S. Green, K.M. Gluck [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – Vol. 12. – P. 10. – doi: 10.1186/1471-2431-12-10.
27. Ohlsson A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants / A. Ohlsson, R. Walia, S.S. Shah // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 4. – CD003481.
28. Clyman R.I. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia / R.I. Clyman // *Semin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 37(2). – P. 102–7. – doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.006.
29. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial / I.R. Sosenko, M.F. Fajardo, N. Claire [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160. – P. 929.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ И
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

А.И. Оболонский², В.И. Снисарь¹, О.Ю. Оболонская¹

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
МОЗ Украины»¹,
Областная детская клиническая больница²
(г. Днепр, Украина)

Резюме. В статье отражены современные аспекты патогенеза и клиники бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Дан анализ влияния различных антенатальных и интранатальных факторов на формирование и течение бронхолегочной дисплазии. Отдельно рассмотрена проблема открытого артериального протока, патогенез, механизмы влияния на развитие бронхолегочной дисплазии и усугубление её состояния. Рассмотрены клинические и патогенетические аспекты функционирования открытого артериального протока у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток.

Контактна інформація:

Снісарь Володимир Іванович – д.мед.н., професор, декан ФПО, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса: вул. Олександра Коницького, 67А, м.Дніпро, 49069, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

Контактная информация:

Снисарь Владимир Иванович - д.м.н., профессор, декан ФПО, профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

Контактный адрес: ул. Александра Коницкого, 67А, г.Днепр, 49069, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

Contact Information:

Snisar Volodymyr - PhD DSc, Professor, Dean of PED, prof. Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and emergency conditions PED, State Enterprise «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health»

Contact Address: Alexander Konytskoho Str., 67A, Dnepro, 49069, Ukraine.

Phone: +38 (050) 3205389.

e-mail: visnisar@gmail.com

**THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM
OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
AND PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
IN PRETERM INFANTS**

A. Obolonsky², V.Snysar¹, O. Obolonskaya¹

«Medical academy,
Dnepropetrovsk, Ukraine»¹
NICU, Regional Children's Hospital²
(Dnepro, Ukraine)

Summary. The article reflects the modern aspects of the pathogenesis and clinic of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. An analysis of the impact of various antenatal and intranatal factors on the development and course of bronchopulmonary dysplasia. Separately the problem of patent ductus arteriosus. Pathogenesis, mechanisms of influence on the development of bronchopulmonary dysplasia and encumbrance of her condition. Discussed the clinical and pathogenetic aspects functioning of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Keywords: premature newborns, bronchopulmonary dysplasia, ductus arteriosus.