

Д.О. Добрянський, О.П. Борисюк, З.В. Салабай
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ. БЛД залишається важливою причиною захворюваності і смертності глибоконедоношених немовлят, істотно впливаючи на кінцеві результати їх виходжування. Незважаючи на розвиток і сучасні досягнення перинатології, частота цього захворювання протягом останнього десятиріччя істотно не зменшилась. Упродовж останніх 40 років істотно змінились визначення, патогенез, патофізіологія, клінічний перебіг, діагностичні критерії, а також підходи до лікування БЛД. Після тривалого періоду інтенсивних і масштабних досліджень, спрямованих на вивчення причин і механізмів виникнення цієї проблеми, а також розробку методів профілактики і лікування, відомі лише декілька безпечних і ефективних втручань, які можуть запобігти розвитку або дієво лікувати БЛД. Залишається актуальним проведення нових досліджень, спрямованих на подальше вивчення патогенезу цього захворювання і розробку ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. БЛД остается важной причиной заболеваемости и смертности глубоконедоношенных младенцев, существенно влияя на исходы их выхаживания. Несмотря на развитие и современные достижения перинатологии, частота этого заболевания в течение последнего десятилетия достоверно не снизилась. За последние 40 лет значительно изменились определение, патогенез, патофизиология, клиническое течение, диагностические критерии, а также подходы к лечению БЛД. После длительного периода интенсивных и масштабных исследований, направленных на изучение причин и механизмов возникновения БЛД, а также разработку методов профилактики и лечения, известны только несколько безопасных и эффективных вмешательств, которые могут предупредить развитие или действительно лечить эту проблему. Остается актуальным проведение новых исследований, которые помогут глубже понять патогенез БЛД и разработать эффективные профилактические и лечебные мероприятия.

CURRENT ASPECTS OF THE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA PROBLEM IN PRETERM NEWBORNS. Bronchopulmonary dysplasia remains important cause of morbidity of very premature infants significantly affecting their long-term outcomes. Despite the all developments and latest advances in perinatal medicine the incidence of BPD has not decreased much during the last decades. Significant changes in BPD definition, pathology, pathophysiology, clinical course, radiological findings and management have occurred over the last 40 years. After many years of intensive and extensive investigations aimed to study mechanisms of BPD development and elaborate effective methods of its prevention and treatment, there is a discouraging paucity of proven safe and beneficial therapies to prevent or limit the severity of BPD. Additional researches are needed to fully understand the pathogenesis of BPD and develop improved interventions in the prevention and management of the condition.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; визначення; наслідки; патогенетичні механізми; профілактика; лікування; недоношеність.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия; определение; последствия; патогенетические механизмы; профилактика; лечение; недоношенность.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; definition; consequences; pathogenetic mechanisms; prevention; treatment; prematurity.

ВСТУП. Однією з найважливіших проблем, які впливають на віддалений прогноз передчасно народжених немовлят, вважається бронхолегенева дисплазія (БЛД) [1]. Наявні дані свідчать, що БЛД є найпоширенішим захворюванням у групі екстремально недоношених новонароджених (ЕНН) з частотою від 13 до 74 % у дітей з терміном гестації < 26 тиж, і від 86 до 100 % у немовлят з терміном гестації < 24 тиж [2,3].

Це захворювання вперше було описано Northway та співавт. у 1967 р. у передчасно народжених немовлят з важким респіраторним дистрес-синдромом (РДС), які потребували тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ) з жорсткими параметрами і високими концентраціями кисню [4]. Близько 30 % цих дітей, які вижили з БЛД у той час, народились з середніми гестаційним віком

34 тиж і масою тіла 2200 г, тоді як середній гестаційний вік померлих дітей становив 31 тиж. Пізніше в експерименті було показано, що анатомічні зміни, характерні для БЛД, можуть спричинюватись лише дією кисню. Патоморфологію захворювання визначали зміни у термінальних дихальних шляхах, які характеризувались значним інтерстиціальним фіброзом і гіперплазією гладкої мускулатури. Клінічно у хворих немовлят виявлялась хронічна легенева недостатність з гіпоксемією і гіперкапнією, і у більшості з них формувалось легеневе серце.

З того часу успіхи в перинатальній медицині, зокрема, антенатальне профілактичне застосування стероїдів і постнатальне введення сурфактанту, забезпечили виживання значно більшої кількості незрілих немовлят, а тому частота БЛД в цілому

не зменшилась. Змінилась епідеміологія захворювання. З поліпшенням якості допомоги не ШВЛ і токсична дія кисню, а інші чинники, такі як антенатальний хоріоамніоніт, постнатальний сепсис, відкриття артеріальної протоки тощо, призводять до формування БЛД у сучасних ЕНН. У деяких з них захворювання розвивається, незважаючи на відсутність попереднього важкого РДС, потреби у високих концентраціях кисню або ШВЛ [5].

Для опису синдрому прогресивного ушкодження легень, насамперед, у найбільш незрілих новонароджених, все частіше використовується термін „нова” БЛД [6]. Цей синдром характеризується зниженням прозорості легеневих полів з мінімальними кістозними й емфізематозними змінами, а також стійкою помірною потребою у кисні, нижчою реактивністю дихальних шляхів і меншою ймовірністю розвитку легеневої гіпертензії, ніж в минулому. У дітей, які померли від „нової” БЛД, виявляють мінімальні ушкодження дихальних шляхів і фіброз, однак вражаючи зменшення кількості альвеолярних розгалужень і затримку мікроциркуляторного розвитку легень. В сучасних умовах немовлята з найвищим ризиком виникнення БЛД народжуються при терміні гестації < 28 тиж, оскільки саме в цей період починаються паралельні процеси альвеоляризації дистальних легеневих мішечків і формування альвеолярної капілярної сітки.

Мета дослідження – визначення БЛД. Відсутність єдиних діагностичних критеріїв БЛД значною мірою визначає суттєві відмінності частоти БЛД за даними різних авторів. Різні діагностичні критерії здебільшого ґрунтуються на одній клінічній ознаці, – потребі тривалої кисневої терапії як маркері хронічної дихальної недостатності. Більшість дослідників для підтвердження діагнозу цього захворю-

вання використовували кисневу залежність у віці 28 днів або у скоригованому віці 36 тиж. Обидва ці показники виявились неточними у прогнозуванні віддалених важких легеневих наслідків чи затримки психомоторного розвитку.

У 2000 р. на семінарі, організованому Національним інститутом здоров'я дитини і людського розвитку та кількома іншими організаціями, було переглянуто існуюче визначення і запропоновані діагностичні критерії з урахуванням гестаційного віку новонароджених (<32 тиж проти ≥32 тиж) і важкості захворювання (легке, середньої важкості або важке відповідно до необхідності проводити кисневу терапію у 28 днів і 36 тиж скоригованого віку) (табл. 1). Однак, можливість практичного використання цих рекомендацій істотно обмежувалась відсутністю загальноприйнятих критеріїв кисневої залежності. Спробою розв'язати останню проблему була розробка, так званого, „фізіологічного” визначення БЛД, яке дозволило поліпшити точність діагнозу і порівняння частоти захворювання між різними центрами [7].

Відповідно до представлених критеріїв сучасний діагноз БЛД більше не вимагає даних анамнезу дитини про важкий РДС або лікування з використанням ШВЛ у неонатальному періоді, якийсь певних змін на рентгенограмі або інших „діагностичних” результатів додаткових обстежень. Уважається, що термін „БЛД” найкраще описує хронічну легеневу хворобу (ХЛХ) у недоношених немовлят. Деякі доношені немовлята також можуть мати БЛД внаслідок проведення ШВЛ з будь-якої причини. Термін ХЛХ недоношених краще використовувати у випадках розвитку хронічного захворювання легень у дітей, які в неонатальному періоді не були залежними від призначення додаткового кисню. Усі ці стани є різновидами ХЛХ

Таблиця 1. Сучасні визначення, діагностичні критерії і класифікація БЛД [7, 9, 10]

Гестаційний вік	< 32 тиж	≥ 32 тиж
Вік дитини на момент встановлення діагнозу	36 тиж СВ або момент виписки додому ¹	> 28 днів, але < 56 днів ПВ або момент виписки додому ¹
Втручання	Лікування з використанням додаткового кисню (> 21 %) протягом щонайменше 28 днів ПЛЮС	
Легка БЛД (I ступінь БЛД)	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у 36 тиж СВ або на момент виписки додому ¹	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у 56 днів ПВ або на момент виписки додому ¹
БЛД середньої важкості (II ступінь БЛД)	Потреба ³ < 30 % кисню ⁴ у 36 тиж СВ або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ < 30 % кисню ⁴ у 56 днів ПВ або на момент виписки додому ¹
Важка БЛД (III ступінь БЛД)	Потреба ³ ≥ 30 % кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СДППТ) у 36 тиж СВ або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ ≥ 30 % кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СДППТ) у 56 днів ПВ або на момент виписки додому ¹

Примітка. СВ – скоригований вік; ПВ – постнатальний вік; СДППТ – самостійне дихання під постійним позитивним тиском.

1 – незалежно від того, що буде першим; 2 – SpO₂ ≥ 90 % під час дихання кімнатним повітрям; 3 – на підставі результатів стандартизованого тесту на спроможність підтримати SpO₂ ≥ 90 % під час дихання кімнатним повітрям; 4 – зазначено „ефективну” концентрацію кисню, яка за умови використання носових канюль залежить від маси тіла дитини, швидкості газового потоку і вихідної концентрації кисню

немовлят, яка може трансформуватись у ХЛХ дітей і підлітків [8]. Згідно з Jobe [6] корисно думати про стадії розвитку БЛД, які мають клінічне значення для розробки й оцінки ефективності відповідних лікувальних втручань.

Частота БЛД. Частоту БЛД важко оцінювати і порівнювати, оскільки вона значною мірою залежить від впливу кількох чинників. Перш за все, це відсутність загальноприйнятого визначення БЛД; відмінності існують в індивідуальній вразливості новонароджених і клінічній практиці в різних популяціях і установах; по-різному обчислюється показник частоти (в якості знаменника може використовуватись кількість всіх *недоношених* дітей або тільки тих, які *вижили* у певній ваговій або гестаційній категорії, або тільки немовлят, які потребували ШВЛ тощо); різними можуть бути популяції ризику (показники виживання ЕНН, частота профілактичного призначення стероїдів або введення екзогенного сурфактанту).

Загалом у 80-ті роки в розвинутих країнах захворюваність на БЛД зменшилась, однак у 90-ті – знову збільшилась, після чого стабілізувалася, у середньому, на рівні 25-35% від загальної кількості глибоконедоношених новонароджених. Водночас, істотно зменшується частота важкої БЛД. В одному з останніх великих досліджень, в якому БЛД визначалась як залежність від кисню у скоригованому віці 36 тиж, середня її частота у 16 провідних академічних американських центрах становила 42% у немовлят з масою тіла при народженні 501-750 г, 25% – з масою 751-1000 г, 11% – масою 1001-1250 г і лише 4% – масою 1251-1500 г [11]. Сучасна частота БЛД у дітей з дуже малою масою у Львівському обласному неонатальному центрі коливається у межах 6-10% (середній показник у 12-річній когорті, що включала 1156 новонароджених масою тіла менше 1500 г, становить 5,5%). Наші дані свідчать, що близько 4000 немовлят, які щорічно народжуються в Україні, мають ризик розвитку БЛД з приблизно 300 новими випадками ХЛХ щороку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. *Основні наслідки БЛД.* Динамічні процеси, які характеризують перебіг ХЛХ (прогресивне ушкодження, запалення, відновлення, ріст і дозрівання) відбуваються у легенях дитини раннього віку альтернативно або послідовно. Отже, складно, якщо не неможливо, оцінити окремий вплив незрілості, малої маси тіла, неонатальних захворювань легень і лікування на формування подальшої легеневої патології. Більше того, оскільки діагноз БЛД не ґрунтується на ознаках специфічного порушення легеневої функції, а епідеміологічні особливості захворювання залежать від лікування, яке змінювалось упродовж десятиліть, спектр легеневої проблем і наслідків буде неоднорідним. Відомі два основні наслідки розвитку БЛД. Очевидно, що перший пов'язаний з дихальною

системою. За визначенням, немовлята з БЛД мають хронічну кисневу залежність, і в більшості з них у розвинених країнах зберігається потреба в додатковому призначенні кисню після виписки додому. Хоча вони можуть потребувати додаткового кисню протягом багатьох місяців, ріст легень і структурні зміни забезпечують прогресивне поліпшення функції легень, і лише окремі діти залишаються залежними від кисню у віці понад два роки.

Відомо, що приблизно 50% немовлят з БЛД потребують повторних госпіталізацій в ранньому дитячому віці з приводу дихальних розладів. Такий самий показник характеризує і сучасну популяцію немовлят з БЛД. Частота повторних госпіталізацій є вищою у дітей з БЛД, які мали РСВ інфекцію і (або) потребували додаткового призначення кисню вдома. Виснажливі респіраторні симптоми (кашель, епізоди обструкції), що потребують лікування, є частими в дітей і навіть підлітків, які мали класичну БЛД. Теперішня популяція пацієнтів з БЛД також виявляє часті респіраторні симптоми, особливо після перенесеної РСВ інфекції. В перші два роки після народження, у дітей з БЛД можуть визначатись підвищена резистентність дихальних шляхів, емфізематозні зміни і вентиляційна неоднорідність легень. У більшості з них вікова трансформація легеневої тканини забезпечує прогресивне поліпшення функції легень, проте порушення прохідності дихальних шляхів можуть зберігатись.

Обструкція, підвищена реактивність дихальних шляхів і переповнення легень продемонстровано в підлітків з класичною БЛД. Проте віддалені наслідки у дітей, які страждають „новою” БЛД не відомі. Результати досліджень легеневої функції у немовлят віком 1 року свідчать, що порушення прохідності дихальних шляхів у них є меншим, ніж у дітей з класичною БЛД. Водночас, формування „нової” БЛД може бути пов'язаним зі сповільненим ростом легень. Об'єм легень у таких немовлят у скоригованому віці 37-39 тиж виявився меншим, ніж у недоношених новонароджених того ж гестаційного віку без БЛД. Отже, діти з „новою” БЛД потребують ретельного подальшого спостереження, щоб встановити, чи вони зможуть „наздогнати” нормальні показники розвитку легень, особливо, якщо останні зазнавали несприятливого впливу стероїдів після народження.

БЛД є також незалежним чинником ризику несприятливих віддалених неврологічних наслідків. Наявність БЛД у немовлят масою тіла при народженні 500-1000 г (діагностована у 36 тиж СВ) пов'язана з удвічі вищою захворюваністю ЦНС у скоригованому віці 18 тиж. Було також встановлено залежність між тривалою госпіталізацією або ШВЛ і затримкою розвитку в майбутньому.

Таким чином, БЛД представляє серйозну проблему, пов'язану з високою смертністю і захворюваністю пацієнтів відділень інтенсивної терапії

новонароджених. Видатки на лікування дітей з БЛД є значними через тривалу госпіталізацію недоношених немовлят, численні повторні госпіталізації протягом перших кількох років життя, а також виживання з затримкою розвитку або ДЦП. Тому поглиблення нашого розуміння патогенезу й епідеміології БЛД є важливим для розробки ефективних стратегій профілактики і лікування цього захворювання.

Патогенез. БЛД є поліетіологічним захворюванням, виникнення якого може бути пов'язаним з фетальною інфекцією; дією медіаторів запалення; оксидантним стресом; антенатальним призначенням стероїдів; ураженням легень, спричиненим вентиляцією, постнатальними інфекцією або запаленням; неадекватним харчуванням, генетичними факторами і порушенням сигнальної функції факторів росту [12]. Дисбаланс про- і антизапальних цитокінів, а також протеолітичних ферментів та їх інгібіторів, що виникає внаслідок дії зазначених чинників, ушкоджує незрілі легені. У частини дітей легенева тканина нормально відновлюється (резолуція ураження), тоді як у решти розвиваються аберантні репаративні процеси з порушеннями альвеоляризації і судинного розвитку (БЛД). Вивільнення цитокінів і реакція незрілих легень визначаються відмінністю між алелями генів, що зумовлює генетичну схильність до виникнення БЛД.

Профілактика і лікування. У клінічних дослідженнях оцінювалась ефективність багатьох стратегій, спрямованих на профілактику і зменшення важкості перебігу БЛД (табл. 2). Найвищий рівень доказовості існує щодо довготривалого ефекту призначення повторних внутрішньом'язових ін'єкцій високих доз вітаміну А. Його введення протягом перших 28 днів життя дитини в дозі 5000 ОД тричі на тиждень забезпечує помірне зменшення (близько 7 %) частоти БЛД, встановленої за необхідністю додаткового призначення кисню у 36 тиж скоригованого віку [14]. Водночас, через практичні обмеження дом'язового введення ліків немовлятам з дуже малою масою у більшості центрів цей вид терапії рутинно не застосовується [13]. Більше

того, призначення вітаміну А, раннє введення сурфактанту і підтримання нижчої кисневої сатурації в немовлят, яких інтубували і вентильовали в пологовому залі, не знижувало частоту БЛД у 4095 немовлят, залучених у масштабне кластер-рандомізоване дослідження [15]. Парадоксально, що, незважаючи на очевидний причинно-наслідковий зв'язок між проведенням штучної вентиляції легень й ушкодженням останніх, більшість досліджень не передбачали уникнення інтубації, а натомість, оцінювали ефективність потенційних профілактичних втручань у немовлят, які вже були заінтубовані і знаходились на штучній вентиляції. Двадцятирічний досвід неконтрольованих досліджень не вирішив суперечки відносно переваг застосування методики СДППТ у запобіганні БЛД. Однак, зневірившись у пошуках „магічного засобу” профілактики або контролю БЛД, все більше відділень інтенсивної терапії новонароджених у даний час повідомляють про зменшення частоти цього захворювання у своїх пацієнтів внаслідок раннього застосування методики СДППТ та інших неінвазійних методів вентиляції відразу після народження [16].

З метою покращити кінцеві результати виходжування недоношених новонароджених у клінічну практику були впроваджені нові методи ШВЛ: вентиляція, що ініціюється пацієнтом, дихальна підтримка з контрольованим об'ємом, різні види високочастотної вентиляції (ВЧВ). Проте, жоден з них поки що не має доведеної ефективності щодо зниження смертності або розвитку БЛД. Мета – аналізи проведених у світі досліджень не довели переваг ВЧВ порівняно зі звичайними методами вентиляції щодо зменшення сумарної кількості випадків смерті або БЛД (ВР – 0,87; 95% КІ – 0,75-1,00) [17,18], однак виявили потенційну ефективність у цьому відношенні вентиляції, контрольованої за дихальним об'ємом [19].

Ефективність інгаляційного призначення NO недоношеним немовлятам залежить від їх віку на момент початку лікування, дози, тривалості терапії і природи фонового захворювання. За даними клінічних досліджень, інгаляції NO у малих дозах,

Таблиця 2. Ефективність окремих стратегій профілактики і лікування БЛД

Доведена ефективність щодо БЛД	Короткочасний ефект, доведена неефективність у лікуванні БЛД	Суперечливі дані, ефективність і безпека кінцево не з'ясовані	Доведена неефективність у профілактиці/лікуванні БЛД
Вітамін А Постнатальне призначення стероїдів ¹ Кофеїн Сурфактант профілактично ² Підтримання нижчого рівня SpO ₂	Діуретики Бронходилататори	Малі дози гідрокортизону Раннє призначення СДППТ Високочастотна вентиляція Вентиляція з контролем за об'ємом Інгаляційний NO Прийнятна гіперкапнія	Супероксиддисмутаза, N-ацетилцистеїн Інгібітор α1-протеїнази Еритроміцин Інтенсивне харчове забезпечення (профілактика) Тироксин Інгаляційні стероїди

Примітка. 1 – не повинно використовуватись рутинно через високий ризик важких ускладнень; 2 – ефект продемонстрований лише для курсу сурфу.

можуть бути безпечними й ефективними щодо зниження сумарного ризику смерті та БЛД у групі передчасно народжених немовлят, особливо з масою тіла понад 1000 г [20]. Проте, наявних даних все ще недостатньо, щоб обґрунтувати рутинне використання NO з профілактичною метою.

Додаткове призначення кисню залишається важливою терапевтичною стратегією для пацієнтів зі встановленим діагнозом БЛД. Належний рівень оксигенації артеріальної крові в недоношених новонароджених з гострою чи хронічною патологією легень є невідомим. Однак, підтримання високого рівня кисневої сатурації не має переваг. Як показали останні дослідження, висока концентрація кисню у дихальній суміші, потрібна для забезпечення вищих показників сатурації, може ушкоджувати легені [21,22]. Натомість, підтримання нижчого рівня сатурації зменшує віддалену захворюваність легень без значного підвищення ризику несприятливих наслідків з боку нервової системи.

Хоча відповідно до висновків мета-аналізу всіх проведених досліджень ані профілактичне, ані лікувальне застосування препаратів природного сурфактанту не запобігає розвитку БЛД, принаймні для одного з препаратів було показано, що його профілактичне або раннє лікувальне призначення найбільш незрілим немовлятам може зменшувати частоту БЛД [23]. Пізнє застосування сурфактанту також може зменшувати важкість дихальних розладів, ризик баротравми, кисневу токсичність й інтенсивність запальних реакцій, пов'язаних з періодами погіршення функції легень у недоношених немовлят, в яких розвивається БЛД.

Парентеральне призначення кортикостероїдів може зменшувати ризик виникнення БЛД у 28 днів життя або 36 тиж скоригованого віку, не впливаючи, однак, на показники смертності таких немовлят. Враховуючи, що застосування стероїдів може супроводжуватись безпосередніми і віддаленими небажаними наслідками, найважливішим з яких є ризик формування ДЦП, їх призначення обмежується важкими випадками БЛД з високою ймовірністю смерті від дихальної недостатності. Інгаляційний шлях призначення стероїдів не має переваг.

Watterberg зі співавторами першими показали взаємозв'язок між раннім застосуванням малих доз гідрокортизону і зменшенням частоти БЛД [25]. Це узгоджується з даними останніх досліджень, які виявили аналогічний ефект. Кількома іншими дослідниками було встановлено відсутність будь-яких неврологічних наслідків у скоригованому віці 18-22 міс і пізніше у новонароджених, яких лікували малими дозами гідрокортизону відразу після народження, порівняно з групою плацебо.

Призначення діуретиків може тимчасово покращувати функцію легень і оксигенацію. Тим не менше, існуючі дані не виправдовують застосуван-

ня підтримуючої діуретичної терапії, оскільки вона не поліпшує кінцевих результатів лікування. Використання бета-агоністів або інших бронходилататорів у немовлят з БЛД може спричинити лише короткотривале підвищення податливості легень, збільшення дихального об'єму і зниження резистентності дихальних шляхів. Водночас, таке лікування також не впливає на віддалені наслідки.

Мета-аналізи неконтрольованих досліджень свідчать про потенційну роль *U. Urealyticum* в патогенезі БЛД. Проте, інтерпретація результатів проведених досліджень ефективності профілактичного застосування еритроміцину та азитроміцину не дозволяє зробити обґрунтовані висновки через малу кількість немовлят, залучених у дослідження.

Вивчення можливості застосування інгібіторів α_1 -протеїнази у двох різних режимах не довело їх ефективності у 195 залучених у дослідження немовлят в плані зменшення смертності і кисневої залежності у 36 тиж скоригованого віку [26]. Неefективним виявилось і профілактичне призначення супероксиддисмутази і N-ацетилцистеїну [27,28]. Натомість, раннє застосування кофеїну для профілактики і лікування апное у недоношених немовлят, як виявилось, вірогідно знижує ризик БЛД [29].

У майбутньому профілактика БЛД, імовірно, передбачатиме використання спрямованої цитокінової або антицитокінової терапії. Таким чином буде можливо підсилювати корисні та блокувати шкідливі ефекти гуморальних факторів. Прикладами такого втручання може бути застосування антимакрофагального хемокіну-1, протизапальних інтерлейкінів (інтерлейкін-10), протеїнів сурфактанту, секреторних білків клітин Клара, бомбезин-блокувальних молекул тощо.

Спостереження. Немовлята з ХЛХ потребують уважного спостереження, спрямованого на мінімізацію подальшого легеневого ураження, профілактику легеневої або системної гіпертензії, а також забезпечення адекватного росту і розвитку. Підтримання належної сатурації дозволяє уникнути виникнення або лікувати легеневу гіпертензію в більшості випадків. Загалом, у дітей з важкою ХЛХ кисневу сатурацію підтримують у межах 88-94% за відсутності легеневої гіпертензії і на рівні 94-96% – за її наявності. Немовлятам, які потребують тривалої ШВЛ, додаткового призначення кисню або мають легеневу гіпертензію, кожні 2-3 міс показана ЕхоКГ. Діти, в яких виникла легенева гіпертензія, мають перебувати під спостереженням дитячого кардіолога. Для немовлят, які знаходяться у лікарні, рекомендується оцінювати динаміку маси тіла (2-3 рази на тиждень), щотижня вимірювати зріст та обвід голови. Дослідження вмісту сечовини, альбуміну, кальцію, фосфору і лужної фосфатази у крові може бути корисними для оцінки нутрітивного статусу. Пока-

занням до визначення вмісту електролітів у крові є проведення діуретичної терапії. Регулярні оцінювання розвитку розпочинають під час госпіталізації і продовжують після виписки дитини додому. Планові огляди окуліста забезпечують вчасне виявлення і корекцію офтальмологічних проблем, зокрема, ретинопатії недоношених. Важливим також є скринінг слуху.

Планування виписки. Основні критерії, які визначають можливість виписки немовляти з БЛД з лікарні, включають: стійкі показники кисневої сатурації і відсутність апное протягом принаймні 2 останніх тижнів, відсутність змін у лікуванні за останній тиждень, повний об'єм ентерального харчування, готовність батьків доглядати за дитиною і, за потреби, надати їй реанімаційну допомогу, можливість огляду дитини медичним працівником у наступні 2-3 дні.

Література

1. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely lowbirthweight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms / B. Schmidt, E.V. Asztalos, R.S. Roberts et al. // JAMA. – 2003. – V.289. – P.1124-1129.
2. Watts J.L., Saigal S. Outcome of extreme prematurity: as information increases so do the dilemmas // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2006. – V. 91. – P. 221-225.
3. Ho S., Saigal S. Current survival and early outcomes of infants of borderline viability // NeoReviews. – 2005. – V.6. – P.e123-132.
4. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. – 1967. – V.276. – P.357-368
5. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates // Pediatrics. – 1999. – V.103. – P.759-765.
6. Jobe A.H. The new BPD // NeoReviews. – 2006. – V.7. – P.e531-e538.
7. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia / M.C. Walsh, D. Wilson-Costello, A. Zadell et al. // J. Perinatol. – 2003. – V.23. – P.451-456.
8. The Official Statement of the American Thoracic Society as approved by the ATS Board of Directors, December 2002. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – V.168. – P.356-396.
9. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V.163. – P.1723-1729
10. Ryan R.M. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification // J. Perinat. – 2006. – V.26. – P. 207-209
11. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright et al. // Am. J. Obstet.

ВИСНОВКИ. БЛД – поліетіологічне хронічне захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням. Протягом останніх 40 років істотно змінилися його визначення, патогенез, патофізіологія, клінічний перебіг, діагностичні критерії і лікування. БЛД еволюціонувала і в сучасних умовах характеризується здебільшого затримкою розвитку незрілих легень. Значного прогресу досягнуто у розумінні оптимальних підходів до лікування немовлят, в яких розвивається або вже існує це захворювання. Водночас, більшість відомих втручань забезпечують лише короткочасне поліпшення легеневої функції, не впливаючи на віддалені результати лікування таких дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Залишається актуальним проведення подальших досліджень, спрямованих на глибше розуміння патогенезу БЛД і розробку ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

Gynecol. – 2007. – V.196. – P.147e1-147e8.

12. Kinsella J.P., Greenough A., Abman S.H. Bronchopulmonary dysplasia // Lancet. – 2006. – V. 367. – P.1421-1431.
13. Thomas W., Speer C.P. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current status and future prospects // J. Perinat. – 2007. – V.27. – S.26-S32.
14. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002:CD000501.
15. NICHD Neonatal Network. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve survival free of bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1250 grams birth weight / M. Walsh, A. Lupton, S.N. Kazzi, W.A. Engle // Pediatrics. – 2007. – V.119. P.876-890.
16. Polin R.A., Sahni R. Newer experience with CPAP // Semin. Neonatol. – 2002. – V.7. – P.379-389.
17. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants / D.J. Henderson-Smart, T. Bhuta, F. Cools, M. Offringa // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003: CD000104.
18. Bhuta T., Henderson-Smart D.J. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000:CD000328.
19. McCallion N., Davis P.G., Morley C.J. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005:CD003666.
20. Kinsella J.P., Abman S.H. Inhaled nitric oxide in the premature newborn // J. Pediatr. – 2007. – V.151. – P.10-15.
21. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial, I: primary outcomes // Pediatrics. – 2000. – V.105. – P.295-310.
22. Oxygen-saturation targets and outcomes in

extremely preterm infants / L.M. Askie, D.J. Henderson-Smart, L. Irwig, J.M. Simpson // N. Engl. J. Med. – 2003. – V.349. – P.959-67.

23. Bevilacqua G., Breart G., Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf / J. Egberts, R. Brand, H. Walti et al. // Pediatrics. – 1997. – V.100. – P.e4-e10.

24. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants / S.S. Shah, A. Ohlsson, H. Halliday, V.S. Shah // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003: CD002057.

25. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants / K.L. Wat-

terberg, J.S. Gerdes, K.L. Gifford, H.M. Lin // Pediatrics. – 1999. – V.104. – P.1258-1263.

26. Shah P, Ohlsson A. Alpha-1-proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001:CD002775.

27. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase / J.M. Davis, R.B. Parad, T. Michele et al. // Pediatrics. – 2003. – V.111. – P.469-476.

28. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants / K. Sandberg, V. Fellman, L. Stigson et al. // Biol. Neonate. – 2004. – V.86. – P.275-279.

29. Caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt, R.S. Roberts, P. Davis et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – V.354. – P.2112-2121.

УДК 616.61-002.3-06:612.015.31]- 053.2

І.М. Горішний, Н.А. Цяпа, І.Л. Горішна, В.О. Синицька, І.М. Мороз, Г.Т. Сирник
СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ
ПІЄЛОНЕФРИТОМ

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
 Тернопільська обласна клінічна дитяча лікарня*

СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ – Обстежено 40 дітей з хронічним пієлонефритом у віці 5-14 років. При аналізі вмісту в крові фосфору і кальцію у дітей з ХПН у 20 % хворих виявлено гіперфосфатемію, а у 17 % – гіпофосфатемію. У 8 % дітей відмічено підвищення рівня кальцію в сироватці крові і у 27 % – його зниження.

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ – Обследовано 40 детей с хроническим пиелонефритом в возрасте 5-14 лет. Исследование уровня в крови фосфора и кальция у детей с ХПН у 20 % больных выявлено гиперфосфатемия, а у 17 % – гипофосфатемия. У 8 % детей отмечено повышение уровня кальция в сыворотке крови и у 27 % – его снижение.

CALCIUM-PHOSPHORUS METHABOLISM IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS – 40 children with chronic pyelonephritis aged 5-14 years were examined. Research of level in blood of phosphorus and calcium for the children of a chronic pyelonephritis at 20 % patients was found hyperphosphatemia, and at 17 % – hypophosphatemia. At 8 % children are marked increase of level of calcium in the serum of blood and at 27 % it is his decline.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, кальцій, фосфор.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, кальций, фосфор.

Key words: chronic pyelonephritis, osteoporosis, bone tissue mineral density, calcium, phosphorus.

ВСТУП. Хронічна патологія дорослих своїми коренями сягає дитячого віку. Досконалість та своєчасність діагностики і лікування визначають здоров'я дорослої людини. Це стосується і формування кістяка, а разом з ним і внутрішніх органів. Дійсно, вплив обтяжуючих факторів припадає на молодий вік, коли щільність кісткової тканини сягає максимуму. А тому, попередження порушень мінералізації кісток слід розглядати в періоді ран-

нього дитинства і у пубертаті [1, 2]. Тобто, сьогодні слід вважати проблему остеопорозу перед усім педіатричною. Серед факторів ризику розвитку вторинного остеопорозу патологія нирок знаходиться далеко не на останньому місці, оскільки в фізіологічних умовах нирки мають вплив на гомеостаз кальцію, фосфору і метаболізм вітаміну Д, а кістки є органом-мішенню і місцем деградації паратіреоїдного гормону. За сучасними уявлен-