

Ю. А. Устинович, И. М. Крастелева

## ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

---

*Исследована частота развития бронхолегочной дисплазии, тяжелых церебральных кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в течение последних семи лет. Определены масса тела и гестационный возраст пациентов, имеющих повышенный риск развития данной патологии. Установлено отсутствие достоверной тенденции к снижению частоты развития указанных заболеваний.*

**Ключевые слова:** *новорожденный, бронхолегочная дисплазия, церебральные кровоизлияния.*

## Оригинальные научные публикации

Y. A. Ustsinovich, I. M. Krasteleva.

### BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND INTRACRANIAL HEMORRHAGE DEVELOPMENT IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS.

The authors investigated the frequency of Bronchopulmonary dysplasia and intracranial hemorrhage development in premature newborns with respiratory disorders over last seven years. Gestation age and body weight of infants with high risk of this diseases had been estimated. No tendency to reduction of this disorders was found.

**Key words:** newborn, Bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage.

Преждевременно рожденные дети являются наиболее трудной курабельным контингентом специализированных неонатальных отделений, характеризуются высокой заболеваемостью, приближающейся к 100%. Летальность среди этого контингента больных, а также частота развития стойких отдаленных последствий патологии перинатального периода в десятки раз выше, чем у детей, родившихся в срок. Именно эти дети определяют уровень заболеваемости новорожденных в развитых странах и формируют показатели перинатальных потерь. При этом особую категорию составляют младенцы, родившиеся с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЧНМТ, менее 1500г и менее 1000г соответственно).

Американские исследователи констатируют увеличение выживаемости детей с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении на фоне совершенствования технологий их интенсивного выхаживания. Однако частота развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) остается высокой (52-53% среди детей с массой тела при рождении менее 1000г) и нет тенденции к снижению частоты развития нейросенсорных нарушений [6]. Схожие результаты публикуют французские специалисты. По их данным за период с 2000 по 2005 года среди недоношенных детей, родившихся в сроке гестации менее 33 недель, выживших и достигших двухлетнего возраста, частота развития детского церебрального паралича не снизилась и продолжает составлять 6% [5]. Основными причинами, приводящими к стойким расстройствам функции центральной нервной системы (ЦНС), являются массивные церебральные кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Механизмы их развития различны, но напрямую связаны с морфологической незрелостью и функциональной несостоятельностью недоношенного новорожденного.

Незрелость легких недоношенного ребенка, предрасполагающая к развитию БЛД, заключается не только в дефиците сурфактанта и малом количестве альвеол. Свою роль играют недостаточное развитие коллагенового и эластинного каркаса интерстиция [4]. Необходимо принимать во внимание и незавершенное развитие капиллярного бассейна в газообменных регионах [8]. Хотя изначально главенствующую роль в генезе БЛД отводили кислороду в высоких концентрациях, в действительности механизм развития БЛД намного сложнее. В нем, помимо кислорода, принимают участие многие факторы, вызывающие повреждение легких. Ведущим является респираторная терапия путем ИВЛ, вызывающая баро- и волюмотравму легких. На этом фоне свой вклад в развитие заболевания привносят токсичность кислорода, незрелость легких недоношенного новорожденного, инфекция и воспалительный ответ [7], генетическая предрасположенность.

Артериолы незрелого мозга недоношенного ребенка не способны в должной мере поддерживать ауторегуляцию мозгового кровотока при колебаниях системного артериального давления. Вскоре после рождения гидростатическое давление тканей, окружающих сосуды снижается. В силу ряда причин, таких как респираторный дистресс-синдром (РДС), асфиксия, сердечная недостаточность, открытый ар-

териальный проток, гиперосмолярность и др. возникает повышение венозного давления и (или) флюктуация мозгового кровотока. На практике выраженные изменения мозгового кровотока нередко происходят при активной коррекции гиповолемии и гипотензии в родзале (операционной) сразу после рождения недоношенного новорожденного. Введение коллоидов, физиологического раствора хлорида натрия и гиперосмолярных растворов, таких как гидрокарбонат натрия, вносят свой вклад в развитие церебральных кровоизлияний. Выраженные колебания мозгового кровотока сопровождаются судорожным синдромом, гиперкарбией и гипокарбией. Значительные флюктуации мозгового кровотока наблюдаются при асинхронности пациента с аппаратом искусственной вентиляции легких. Феномен ишемия-реперфузия повреждает ткани мозга, провоцируя перивентрикулярную лейкомаляцию. Респираторная поддержка с высокими уровнями внутригрудного давления сопровождается повышением венозного давления в головном мозге, что вносит свой вклад в причины церебральных расстройств.

**Цель исследования:** провести анализ частоты развития БЛД и церебральных кровоизлияний (КИ) тяжелой степени у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и (или) врожденной пневмонией.

#### Материал и методы

В исследование включались все недоношенные новорожденные, родившиеся в сроке гестации менее 35 недель (245 дней), находившиеся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» в период с 2005 по 2011 гг. включительно. Диагноз РДС был подтвержден рентгенологически у всех детей. У ряда из них имело место сочетание РДС с врожденной пневмонией. Всего в исследование было включено 2608 недоношенных младенцев, отвечавших указанным требованиям. При постановке диагноза БЛД использовались критерии и классификация БЛД, принятые по инициативе National Institute of Child Health and Human Development / national Heart, Lung and Blood Institute / Office of Rare Diseases, предложенная A. Jobe и E. Bancalari в 2001 году [3]. При констатации тяжелых КИ учитывались кровоизлияния 3 и 4 степени по классификации L.A. Papile с коллегами (1978 год), или кровоизлияния 3 степени и паренхиматозные кровоизлияния по классификации J.J. Volpe (1986 год) [2, 9]. Кроме церебральных КИ отмечались случаи развития гидроцефалии и ПВЛ.

#### Результаты и обсуждение

В 2005 году на лечении находилось 324 ребенка с РДС, родившихся в сроке гестации менее 35 недель. Из них БЛД развилась у 46 детей (14,2%), церебральные КИ – у 22 де-

Таблица 1. Частота развития БЛД и тяжелой патологии ЦНС у недоношенных детей.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
БЛД	14,2%	15,4%	17,3%	14,1%	17,9%	17,0%	17,3%
ЦНС	8,6%	5,6%	9,2%	4,8%	5,8%	4,1%	4,7%

тей (6,8%), гидроцефалия сформировалась у 6 новорожденных (1,9%) и ПВЛ – у одного ребенка. Всего тяжелые инвалидизирующие церебральные осложнения были диагностированы у 28 детей (8,6%). У детей с БЛД тяжелая церебральная патология в качестве конкурирующего основного заболевания отмечена в 28,3% случаев. Среди детей с тяжелой церебральной патологией у 46,4% имела место БЛД.

В 2006 году под указанные критерии отбора пациентов попало 338 детей. Из них БЛД развилась у 52 детей (15,4%), тяжелые церебральные осложнения – у 19 детей (5,6%). В структуре церебральной патологии КИ составили 3,8% (13 детей), гидроцефалия 0,6% (2 ребенка), ПВЛ – 1,2% (4 ребенка). Среди младенцев, у которых развилась БЛД, сопутствующая тяжелая церебральная патология была диагностирована в 11,5% случаев (6 детей). С другой стороны, у 6 детей с церебральной патологией (31,6%) имела место БЛД.

В 2007 году количество недоношенных новорожденных с РДС составило 446. В процессе интенсивной терапии БЛД развилась у 77 детей (17,3%), тяжелые церебральные осложнения – у 41 ребенка (9,2%). В структуре церебральной патологии также преобладали КИ – 27 детей (6,1%), гидроцефалия развилась у 13 детей (2,9%), причем у 12 из них её развитию не предшествовали массивные КИ. ПВЛ диагностирована у 2 младенцев. В когорте детей с БЛД тяжелые церебральные заболевания имели место в 22,1% случаев: гидроцефалия – у 10 детей (13,0%), КИ – у 9 младенцев (11,7%), в двух случаях гидроцефалия была постгеморрагической. Из 41 ребенка с тяжелой патологией ЦНС БЛД выявлена у 19 (46,3%).

Данные за 2008 год следующие. Всего в исследование вошло 313 новорожденных, из которых БЛД развилась у 44 детей (14,1%), а тяжелые церебральные заболевания – у 15 младенцев (4,8%). У детей с БЛД сопутствующая грубая патология ЦНС имела место в 8 случаях (18,2%), при этом КИ диагностированы у 6 детей (13,6%), гидроцефалия – у 2 младенцев (4,5%). Среди детей с грубой патологией ЦНС БЛД имела место в 7 случаях (46,7%).

В 2009 году через отделение реанимации прошло 346 детей с РДС. БЛД развилась у 62 из них (17,9%) а тяжелая патология ЦНС – у 20 новорожденных (5,8%). Среди детей с БЛД одновременно тяжелой неврологической патологией страдали 6 человек (9,7%), которая поровну распределялась между КИ и гидроцефалией – по 3 ребенка (по 4,8%). Из 20 новорожденных с грубой патологией ЦНС БЛД была диагностирована у 7 детей (35,0%).

За 2010 год было пролечено 418 недоношенных новорожденных, соответствовавших критериям отбора. При этом БЛД сформировалась у 71 ребенка (17,0%), а инвалидизирующие поражения ЦНС развились в 17 случаях (4,1%). Из 71 ребенка с БЛД тяжелые церебральные проблемы были у 4 младенцев (5,6%), и все они в виде массивных кровоизлияний. В когорте детей с тяжелой патологией ЦНС БЛД встречалась у 4 пациентов (23,5%).

В 2011 году лечение по поводу РДС и врожденной пневмонии прошли 423 ребенка. Из них БЛД развилась у 73 детей (17,3%), церебральные осложнения – у 20 детей (4,7%). В структуре патологии ЦНС преобладали КИ (13 младенцев, 3,1%), гидроцефалия выявлена у 6 малышей (1,2%), в двух случаях после перенесенных кровоизлияний, ПВЛ – у 3 новорожденных без предшествовавших геморрагических поражений мозга. У 73 детей с БЛД в 2011 году тяжелая патология ЦНС была выявлена в 8 случаях (11,0%): по 3 случая КИ и гидроцефалии и 2 случая ПВЛ. У детей с тяжелыми церебральными расстройствами БЛД была в 8 случаях из 20 (40,0%).

Некоторые из приведенных выше данных суммированы

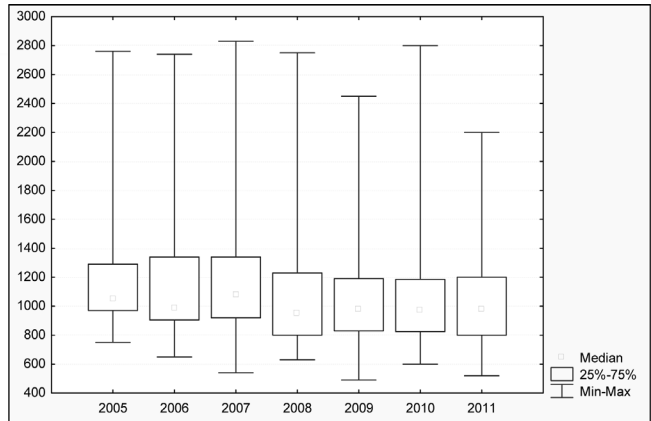


Рисунок 1. Масса тела при рождении детей с БЛД.

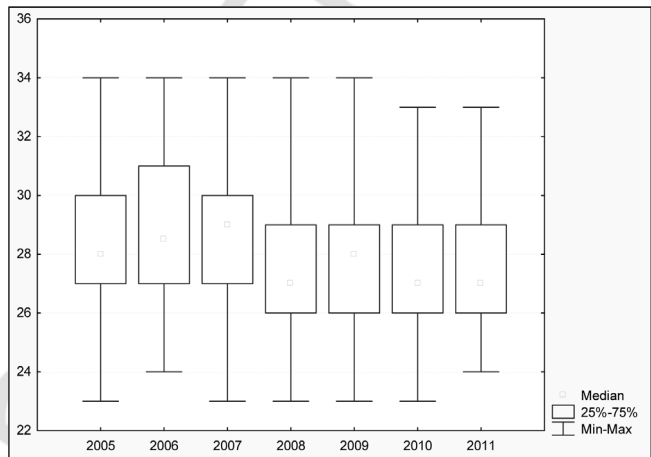


Рисунок 2. Гестационный возраст детей с БЛД.

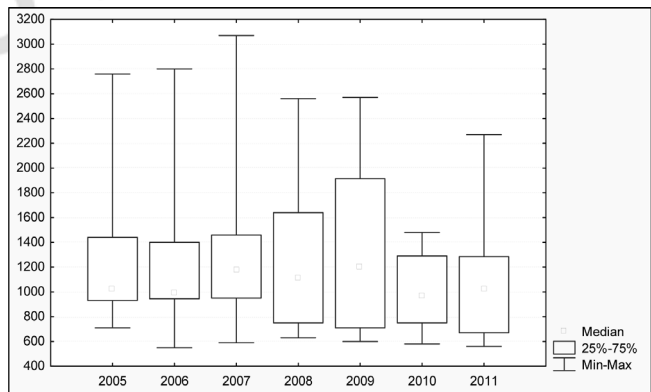


Рисунок 3. Масса тела при рождении детей с тяжелой патологией ЦНС.

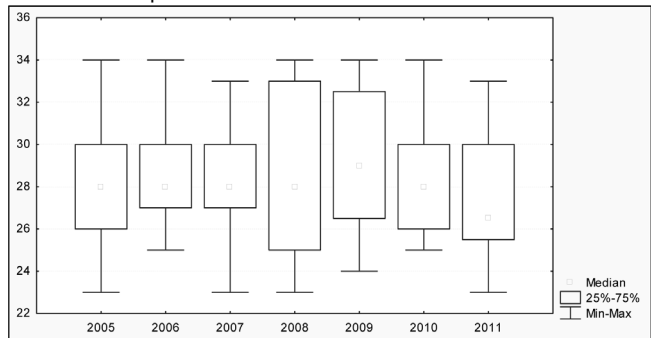


Рисунок 4. Гестационный возраст детей с тяжелой патологией ЦНС.

## ■ Оригинальные научные публикации

в таблице 1.

Данные таблицы 1 демонстрируют, что частота развития БЛД и грубой инвалидизирующей патологии ЦНС не имеют устойчивой тенденции к снижению. Указанные заболевания представляют собой серьезную проблему, с которой сталкиваются специалисты, проводя интенсивную терапию недоношенным новорожденным.

Для более полного понимания проблемы нами были проанализированы гестационный возраст и масса тела при рождении детей, у которых развились описываемые заболевания. Указанные показатели имели распределение отличное от нормального и анализировались методами непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы, 25%-75% интервала, минимума и максимума.

Данные о массе тела при рождении детей, у которых впоследствии сформировалась БЛД, отражены на рисунке 1. Данные демонстрируют, что БЛД развивалась преимущественно у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1250 г, что соответствует результатам работы ведущих зарубежных перинатальных центров [1]. В то же время, позитивная динамика к дальнейшему снижению массы тела детей, у которых в процессе интенсивной терапии формируется БЛД, отсутствует.

Гестационный возраст младенцев, у которых сформировалась БЛД, приведен на рисунке 2. Данные рисунка 2 указывают, что эта патология в последние годы регистрируется преимущественно у детей с гестационным возрастом менее 29 недель. Статистический анализ полученных данных позволяет констатировать, что имеется позитивная тенденция к снижению гестационного возраста. Так, например, в 2010 и 2011 годах гестационный возраст детей с БЛД был достоверно ниже, чем в 2005 г. ( $p=0,042$  и  $p=0,011$  соответственно). В то же время в 2008 г. отмечено увеличение гестационного возраста детей с БЛД, по сравнению с 2007 г. ( $p=0,045$ ). Эти данные позволяют констатировать, что имеет место некоторое колебание показателей в динамике последних семи лет, но стабильной тенденции к снижению массы тела при рождении и гестационного возраста детей, у которых развивается БЛД, не наблюдается.

На рисунках 3 и 4 приведены данные о массе тела при рождении и гестационном возрасте детей, у которых развились тяжелые поражения ЦНС. Статистический анализ данных не позволяет утверждать о достоверном снижении за последние семь лет массы тела или гестационного воз-

раста пациентов, у которых развиваются грубые инвалидизирующие поражения головного мозга в неонатальном периоде. По данным рисунка 4 можно лишь предполагать о наличии тенденции в 2010-2011 гг. к развитию указанной патологии у более незрелых младенцев с меньшим сроком гестационного развития.

Таким образом, заболеваемость недоношенных новорожденных бронхолегочной дисплазией, тяжелыми формами церебральных кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляцией и гидроцефалией представляет серьезную проблему для современной неонатологии в силу отсутствия значимой тенденции к снижению частоты их развития. Поскольку указанная патология вносит большой вклад в формирование детской инвалидности, поиск путей снижения частоты развития этих осложнений течения неонатального периода следует считать приоритетной задачей научных исследований в области интенсивного выхаживания недоношенных детей.

### Литература

1. Gortner, L. Respiratory disorders in preterm and term neonates: an update on diagnostics and therapy [Electronic resource] / L. Gortner, E. Tutdibi // Z. Geburtshilfe Neonatol.-2011.-Vol. 215, № 4.-P. 145-151.-Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863529>.- Date of access: 30.11.2011.
2. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. / L.A. Papile [et al.] // J. Pediatr.-1978.-Vol. 92.-P. 529-534.
3. Jobe, A.H. Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Resp. Crit. Care Med.-2001.-Vol. 163.-P. 1723.
4. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease / D.W. Thibeault [et al.] // Pediatrics.-2000.-Vol. 106, № 6.-P. 1452.
5. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors / A. Valcamonica [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med.-2007.-Vol. 20, № 6.-P. 465-471.
6. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003 / K. Kobaly [et al.] // Pediatrics.-2008.-Vol. 121, № 1.-P. 73-81.
7. Speer, C. P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia / C.P. Speer // Neonatology.-2009.-Vol. 95, №4.-P. 353-361.
8. Thibeault, D. W. Acinar arterial changes with chronic lung disease of prematurity in the surfactant era / D.W. Thibeault, W.E. Truog, I.I. Ekekezie // Pediatr. Pulm.-2003.-Vol. 36.-P. 482-489.
9. Volpe, J. J. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant / J.J. Volpe // Neurology of the newborn / J.J. Volpe.-Philadelphia: WB Saunders, 2001.-P. 428-496.

Поступила 08.05.2012 г.