

А.С.Панченко, О.А.Тихоненко, О.И.Зайцева
ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ, СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Читинская государственная медицинская академия (ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

В последние годы увеличивается частота патологии беременности и преждевременных родов. Ситуация приобретает еще более острый характер в связи с переходом российского здравоохранения на рекомендованные ВОЗ критерии живорожденности. Число недоношенных увеличивается и составляет 5-10% от всех родившихся, среди них растет число детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вероятность летального исхода у детей с массой тела менее 2500 г в 40 раз превышает таковую у детей с нормальной массой тела, а у детей с массой тела менее 1500 г - в 200 раз и выше. Нельзя забывать о том, что кажущийся небольшой процент недоношенных детей формирует основную часть структуры перинатальной смертности (50-70%) [4].

Дыхательные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии недоношенных детей, являясь не только наиболее частой причиной смертности, но и хронических заболеваний легких.

Становление функции дыхательной системы, обеспечивающей жизнедеятельность родившегося ребенка, происходит у плода в самые ранние сроки внутриутробного развития. Раньше всего созревают структуры дыхательного центра, что обеспечивает появление дыхательных движений плода уже на 9-10 неделе внутриутробного развития. К 24-25 неделе способность к поддержанию ритма дыхания, необходимого для осуществления жизнедеятельности организма в новых условиях окружающей среды, очевидна, но развитие легких не закончено. Структура бронхиального дерева полностью сформирована уже к 16 неделе внутриутробного развития, образование примитивных респираторных бронхиол и зачатков ацинусов происходит к 24-25 неделе внутриутробного развития. Альвеолы можно обнаружить с 32 недели и к 37 неделе беременности сформированы лишь 10-15%. Таким образом, к 24-25 неделе беременности сформирована воздухопроводящая часть дыхательных путей, но структуры, обеспечивающие газообмен, развиты слабо

и представлены лишь отдельными альвеолами, расположеными в респираторных бронхиолах, тогда как ацинусы еще отсутствуют. Необходимым условием функционирования дыхательной системы после рождения является наличие сурфактантной системы легких [10].

Респираторный дистресс-синдром 1 типа (РДС) - заболевание новорожденных, обусловленное незрелостью легких и количественным дефицитом и качественным дефектом сурфактанта. Наиболее часто РДС отмечается у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 нед. Однако существует группа угрожаемых по развитию РДС новорожденных, родившихся в более поздние сроки беременности, в том числе и доношенных. К ним относятся дети, родившиеся от матерей с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, от многогрудной беременности, новорожденные с гемолитической болезнью (ГБН), с морффункциональной незрелостью, возникшей под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды или в результате плацентарной недостаточности, врожденной и наследственной патологии плода, а также дети, родившиеся в асфиксии, у женщин с кровотечениями в связи с отслойкой и предлежанием плаценты [5,16].

РДС в течение ряда лет является одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости, особенно в связи с улучшением выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Так, если в 1991 г. она составляла 144,1 на 10 000 родившихся живыми, то в 1996 г. - 197,6 [6]. Частота развития РДС зависит от гестационного возраста [20] (таблица 1).

Установление роли дефицита сурфактанта и морффункциональной незрелости органов дыхания в развитии РДС послужило основанием для разработки и внедрения в лечение этой патологии новых методов терапии. Применение экзогенных сурфактантов приводит к быстрому улучшению легочного газообмена, позволяет уйти от жестких параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ), снижает количество таких осложнений интенсивной терапии, как синдромы утечки воздуха, развитие хронических заболеваний легких, уменьшает летальность. Из препаратов сурфактанта в настоящее время наиболее широко в клинической практике применяются Экзосурф Неонатал (Великобритания) и Курсурф (Италия) [17]. Проведенные в нашей стране исследования показали, что применение искусственного сурфактанта (Экзосурф Неонатал) у 102 недоношенных детей с РДС позволило снизить ле-

Таблица 1

Частота развития РДС у недоношенных детей

Срок гестации (недели)	менее 27	27-28	29-30	31-32	33-34	35-36	37 и более
Частота развития РДС	82-88%	78-80%	70%	50-55%	20-22%	5-10%	менее 1-2%

тальность в первые 7 дней жизни с 48 до 19%, а к 28-му дню с 58 до 27%, уменьшить частоту баротравмы с 44 до 17%, отмечена также тенденция к уменьшению частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) с 8 до 6% [6].

Значительны достижения в лечении РДС, связанные с применением ИВЛ. Адекватная искусственная вентиляция позволяет обеспечивать достаточный газообмен у новорожденных с патологией легких, избежать гипоксических повреждений жизненно важных органов и предотвращает нарушения в становлении иммунной и эндокринной систем, обеспечивающих адаптацию организма к внеутробной жизни. При рано начатой ИВЛ у недоношенных детей с РДС не наблюдалось нарушений в состоянии гормонального профиля со стороны тиреоидной системы, уровня кортизола в крови и показателей иммунного и интерферонового статуса, которые отмечались при запаздывании и неадекватной ИВЛ [6].

Однако при использовании ИВЛ у недоношенных с РДС отмечаются осложнения. Среди наиболее важных из них, определяющих исход заболевания, является баротравма легких (в любой форме, включая пневмоторакс, пневмомедиастиnum, интерстициальную эмфизему легких, пневмоперитонеум), бронхолегочная дисплазия (БЛД), легочное кровотечение, пневмония, внутрижелудочковые и внутричерепные кровоизлияния, нарушение гемодинамики (легочная гипертензия, функционирующий артериальный проток) [15].

В настоящее время у недоношенных детей, находящихся на продленной ИВЛ, отмечается развитие, так называемой, вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). Частота этих пневмоний по данным разных авторов составляет 13-85% [6], 10-45% [19] и зависит от ряда факторов: массы тела ребенка, гестационного возраста, характера патологии, по поводу которой проводится ИВЛ, длительности и режимов последней. Наиболее часто они развиваются у глубоко недоношенных детей с РДС. В большинстве случаев эти пневмонии являются нозокомиальными и вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов. В их этиологической структуре преобладает грамотрицательная флора (клебсиелла, синегнойная, кишечная палочки и др.), в

большинстве случаев в сочетании с коагулазонегативным эпидермальным стафилококком, мико- и уреаплазмами, грибами и анаэробами [6].

Процесс нередко протекает по схеме РДС-ИВЛ-ВАП-БЛД. Частота БЛД варьирует в зависимости от гестационного возраста, массы тела и методов респираторной поддержки, применяемой у детей, и составляет по данным разных авторов от 6 до 70% [2,3,6,7].

Одним из главных факторов, определяющих развитие БЛД, являются повышенная концентрация кислорода (более 40%) во вдыхаемом воздухе и воздействие ИВЛ на незрелую легочную ткань. Токсические радикалы кислорода запускают серию реакций, которые приводят к развитию воспалительного процесса в легких, к инактивации сурфактанта и антипротеаз, нарушению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембранны, увеличивают приток в интерстиции нейтрофилов и макрофагов, которые, в свою очередь, являются источниками токсических радикалов, протеаз, фибронектина, активных метаболитов арахидоновой кислоты [6,7].

В этих условиях наряду с увеличением продукции коллагена отмечено изменение его типов. Если у недоношенных детей без БЛД соотношение 1 типа коллагена, обладающего наименьшей эластичностью, к 3 типу составляет 1:6, то у детей с БЛД - 3:1. Увеличение коллагена 1 типа способствует образованию более грубой фиброзной ткани, что делает легочную ткань ригидной и обуславливает чрезмерное растяжение альвеол при ИВЛ, их надрывы, разрывы и проникновение воздуха в интерстициальное пространство (интерстициальная эмфизема), грудную полость (пневмоторакс) и медиастинальное пространство (пневмомедиастиnum). Наряду с воздействием токсических радикалов кислорода это ведет к развитию воспаления легочных структур, на что указывает увеличение содержания в трахеобронхиальных аспираатах провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин-1-бета, интерлейкины-6 и -8 в остром периоде синдрома дыхательных расстройств с исходом в БЛД [6,7].

Таким образом, решающую роль в развитии БЛД играет морфологическая, биохимическая и

функциональная незрелость легочных структур, которая обуславливает как чрезмерную чувствительность их к повреждающему действию кислорода, так и сниженную регенераторную способность. Важное значение, по-видимому, имеет относительно низкий, по сравнению с доношенными, уровень состояния антиоксидантной системы у недоношенных [6,7].

Летальность при БЛД достаточно высока. В 70-80-е годы она составляла более 50%, в последние 20 лет существенно снизилась и колеблется в пределах 36-14% в возрасте первых 3-х месяцев, а на первом году жизни составляет 11% [7]. По другим данным в настоящее время смертность детей с БЛД составляет 23-39%, а риск синдрома внезапной смерти у этих больных достигает 1% [3].

На 1-ом году жизни у детей с БЛД отмечаются повторные эпизоды бронхобструктивного синдрома, частые ОРВИ, отиты, повторные пневмонии. К возрасту 1-2 лет у половины детей отмечается стабилизация состояния, значительно уменьшается частота или прекращаются приступы бронхиальной обструкции, исчезают изменения на рентгенограммах. Однако у 18% детей наблюдается прогрессирующее течение заболевания с исходом в бронхиальную астму [7].

По другим данным [9,22] в дальнейшем у выживших детей к 3-4 годам в 14,8% возникают рецидивирующие и хронические болезни легких. Среди них хронический бронхиолит с облитерацией (ХБсО), который формируется у детей с БЛД на фоне острого десквамативного бронхиолита в периоде новорожденности, протекает с частыми обострениями, проявляющимися бронхобструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью. Частота и тяжесть обострений уменьшается с возрастом ребенка при сохранении рентгенологических изменений и необратимой бронхобструкции [18].

На все изменения, происходящие в дыхательной системе у недоношенных детей, реагирует и иммунная система. При РДС у новорожденных наблюдаются достоверные изменения в системе нейтрофильных гранулоцитов, которые заключаются в нарушении процессов поглощения и переваривания объектов фагоцитоза (при глубокой степени недоношенности) [8], также отмечены низкие показатели как общего числа Т-лимфоцитов (CD 3+), так и их субпопуляций (CD 4+ и CD 8+) [13], а также CD 16+ [12]. Кроме того, одной из причин незащищенности недоношенных новорожденных от инфекций является снижение у

них концентрации сывороточного Ig G в 3-4 раза по сравнению с родившимися в срок детьми [1,12,13]. В связи с этим актуальным является иммунокоррекция данного состояния.

Уровни сывороточного IgG после внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ) повысились [1,13] и на протяжении 1,5 месяцев оставались в среднем в 2 раза выше, чем в группе без применения ВВИГ [1].

Есть работы, свидетельствующие, что лизоцим, введенный эндотрахеально, стимулирует поступление нейтрофилов в просвет дыхательных путей, усиливает фагоцитарную активность этих клеток, что проявляется в активации ферментов, ответственных за фагоцитарный процесс [14].

Применение нового отечественного трансферфакторного препарата аффинолейкина (АЛ) в комплексном лечении пневмонии также эффективно. Основой препарата служат субъединицы растворимых Т-клеточных белков, которые способны специфически связываться с чужеродными антигенами и функционировать как гуморальные факторы клеточного иммунитета и иммунологической памяти. В организме больного трансферфакторные белки адсорбируются на Т-хелперах 1 типа, которые, реагируя на герпесвирусные антигены, запускают вторичный клеточный ответ Т-хелперов 1 типа. При этом усиливается пролиферация цитотоксических CD 8+ Т-лимфоцитов. При применении АЛ отмечается более быстрая нормализация функций дыхательной системы: раньше купировалась кислородная зависимость, дыхательная недостаточность, сократилась длительность ИВЛ. Кроме того, отмечено более раннее восстановление сосательного и других физиологических рефлексов, отмечена стабильная прибавка массы тела [11].

Включение в традиционную терапию ликопида позволило выявить его отчетливые иммуномодулирующие эффекты. При использовании данного препарата произошло полное восстановление абсолютного содержания нейтрофильных гранулоцитов, активных фагоцитов и процессов завершенности фагоцитарного акта. При более выраженной степени недоношенности (37-28 неделя гестации) наблюдалась отчетливая тенденция к нормализации этих показателей. Существенно, что применение ликопида с целью коррекции нарушений фагоцитарной и микробицидной функций у доношенных и недоношенных новорожденных с РДС приводило к сокращению на 33% продолжительности ИВЛ и на 24% продолжительности

периода, когда состояние ребенка расценивалось как тяжелое. В подгруппах детей, получавших ликопид, уменьшилось количество курсов необходимых антибактериальных препаратов. Кроме того, ни у одного ребенка не возникла БЛД, в то время как в группах сравнения она развилась у 4 недоношенных новорожденных [8].

Таким образом, проблема невынашивания и выхаживания недоношенных детей является актуальной и требует более детального изучения. Нарушения иммунитета у недоношенных детей нередко способствуют формированию респираторного дистресс - синдрома, острых пневмоний на фоне незрелости легочной ткани. Массивная терапия с включением ИВЛ с различными параметрами может явиться причиной формирования БЛД, которая у части детей имеет неблагоприятный прогноз для жизни и выздоровления. Исходы БЛД новорожденных детей могут проявляться хроническими бронхобструктивными заболеваниями, течение и лечение которых представляет важную медико-социальную проблему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина И. Н. Иммунологический дисбаланс новорожденного и его коррекция в системе предупреждения неонатальной заболеваемости и младенческой смертности / И. Н. Блохина, О. В. Миловидова, В. Ю. Талаев, А. В. Чуднер // Вестник Российской академии медицинских наук. - 1999. - № 5- С. 37-40.
2. Бронхолегочная дисплазия / Под ред. В. А. Михельсона // Интенсивная терапия в педиатрии. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.- С. 479-482.
3. Бронхолегочная дисплазия / Под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннигам // Неонатология.- М., 1995.- С. 471-479.
4. Волгина С. Я. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными / С.Я. Волгина // Педиатрия. - 1996.- № 5.- С. 24-27.
5. Володин Н. Н. Принципы лечения новорожденных с РДС / Н. Н. Володин, М. С. Ефимов, Д. Н. Дегтярев, О. Б. Миленин // Педиатрия. - 1998.- №1- С. 26-32.
6. Дементьева Г. М. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных / Г.М. Дементьева, И. И. Рюмина, М. В. Кушнарева // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2001.-Т. 46, № 5.- С. 14-19.
7. Дементьева Г. М., Рюмина И. И. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных / Г. М. Дементьева, И. И. Рюмина // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М.- Иваново, 2002.- вып. 2. - С. 18-22.
8. Иммунокоррекция ликопидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких / Колесникова Н. В., Кулагина М. Г., Никулин Л. А. и др. // Иммунология.- 2004. - № 3.-С. 155-158.
9. Каганов С. Ю. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2000.-№ 6.- С. 6-11.
10. Косов М. Н. Дыхательная недостаточность у недоношенных детей / М. Н. Косов // Журнал акушерства и женских болезней.- 2002.-№2.- С. 5-8.
11. Кусельман А. И. Иммунотерапия новорожденных с пневмонией / А. И. Кусельман, А. Н. Мац, М. Х. Кутбутдинова // Аллергология и иммунология. - 2003.- Т. 4, № 4- С. 12-17.
12. Мороз Т. Ю. Особенности иммунной системы недоношенных новорожденных в период ранней адаптации / Т. Ю. Мороз, Л. П. Сизякина // Аллергология и иммунология.- 2003.- Т. 4, № 3- С. 118-121.
13. Опыт применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения у недоношенных детей / Антонов А. Г., Евтеева Н. В., Матвеева Н. К. и др. // Акушерство и гинекология.- 1996. - № 3- С. 36-39.
14. Особенности иммунного ответа слизистых оболочек дыхательных путей у недоношенных детей с пневмониями / Кушнарева М. В., Дементьева Г. М., Виноградова Т. В. и др. // Педиатрия.- 2002.- № 1.- С. 13-18.
15. Оценка эффективности отечественного сурфактанта в комплексном лечении дыхательной недостаточности у новорожденных детей / К. В Романенко, А. П. Аверин, Н. Ю Богачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2001.- № 1. - С. 22-24.
16. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом / Под ред. Володина Н. Н.- М, 2002.- 80 с.
17. Респираторный дистресс-синдром / Под ред. В. А. Михельсона // Интенсивная терапия в педиатрии. - М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.- С. 460-468.
18. Старевская С. В. Хронический бронхит как исход бронхолегочной дисплазии/ С. В. Старевская // Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями. 3-й Конгресс Европейского Региона. Российское Респираторное Общество. 14-й Национальный Конгресс. - М., 22-26 июня 2004.- № 1157- С. 306.
19. Фомичев М. В. Респираторная терапия РДС у новорожденных / М. В. Фомичев. Екатеринбург: Уральское книжное издательство, 2002. - 150 с.
20. Шабалов Н. П. Синдром дыхательных расстройств / Н. П. Шабалов // Неонатология.- М.: Медпресс - информ, 2004.- Т. 1- С. 508-529.
21. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / Gray P. H., Burns Y. R., Money N. A. et all.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1996. - № 3 - С. 35.
22. Perspiratory illness in families of preterm infants with chronic lung disease/ De Winter J. P., Van Sondersen L., Van Der Anker J. N. et all.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1996. - № 3. - С. 40.