

Е.Н. Охотникова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1, Е.Е. Шунько, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии, Е.В. Шарикадзе, к.м.н., О.Т. Лакша, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей

(обзор литературы)

По данным официальной статистики, болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей и подростков, существенно влияя на показатели младенческой смертности. Хорошо известно, что легочная патология имеет свои возрастные особенности. Чрезвычайно важна проблема бронхолегочных заболеваний у новорожденных. В условиях расширяющихся возможностей современной медицины, а также совершенствования методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных повысилась выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела. Вместе с тем стала крайне актуальной проблема формирования у данного контингента хронического заболевания легких [1, 10, 16].

В последние годы на первое место по частоте и клинической значимости выходит бронхопульмональная или бронхолегочная дисплазия (БЛД) как наиболее распространенная форма хронического заболевания легких в периоде новорожденности, нередко являющаяся причиной отдаленной летальности [6].

БЛД поражает глубоко недоношенных новорожденных детей, находящихся на искусственном дыхании. За последние 20 лет прогресс, достигнутый в перинатологии и неонатальной интенсивной медицине, в значительной степени повлиял на проявления и исходы этого заболевания. Однако сегодня, как и раньше, эта патология обуславливает высокую заболеваемость и смертность прежде всего в группе самых маленьких детей с массой при рождении менее 1000 г.

Первые БЛД описана Northway et al. в 1967 г. как заболевание недоношенных, которые в связи с синдромом дыхательной недостаточности длительное время находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) под повышенным давлением и с высокими концентрациями кислорода [21]. Это определение БЛД наряду с клиническими симптомами ориентировалось в основном на типичные рентгенологические признаки, которые могли быть выявлены у относительно «зрелых» детей. Bancalari et al. [16] предлагали тогда рассматривать как БЛД те случаи, когда у недоношенных после 28-го дня жизни и после начальной фазы искусственного дыхания проявлялись клиническая симптоматика дыхательной недостаточности и характерные рентгенологические изменения в легких, а также возникла необходимость в продолжительной и дополнительной оксигенотерапии. По мнению Shennan et al. [21], о БЛД у недоношенных можно говорить в тех случаях, когда недоношенные дети в постконцептуальном возрасте 36 нед еще нуждаются в дополнительном кислороде.

В 2001 г. предложены новые диагностические критерии БЛД, рекомендованные Национальным институтом здоровья США (NIH), согласно которым недоношенные, получающие кислород более 28 дней, страдают БЛД. В зависимости от объема респираторной поддержки БЛД подразделялась на слабую, умеренную или тяжелую форму. Рентгенологические данные согласно этому новому определению не имеют никакого диагностического значения, поскольку их трудно однозначно интерпретировать, и в обычной практике на определенном этапе жизни ребенка их трудно выявить. Понятие «хроническое заболевание легких недоношенных» было

отвергнуто как неспецифическое и не должно использоваться как синоним БЛД [20].

В своих современных рекомендациях по диагностике и лечению БЛД Общество неонатологии и педиатрической интенсивной медицины (GNPI) предлагает заменить определения, данные Bancalari et al. и Shennan et al., определением, разработанным рабочей группой Национального института здоровья США. Недостатком всех трех определений БЛД является ретроспективность диагноза. До сих пор отсутствовали какой-либо консенсус о целевых значениях насыщения кислородом и критерии начала оксигенотерапии у детей группы высокого риска. Различные рекомендации назначения кислорода чрезмерно недоношенным детям, таким образом, оказали влияние на частоту выявления БЛД и затруднили сравнительный анализ результатов исследований, проведенных отдельными неонатологическими центрами [19].

Первоначально БЛД рассматривалась как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле А. Philip (1975) «кислород + давление + время». В настоящее время БЛД рассматривается как полиэтиологическое заболевание.

Факторы, способствующие развитию БЛД:

- незрелость легких недоношенного ребенка;
- токсическое действие кислорода;
- баротравма легких;
- респираторные расстройства;
- инфекция;
- отек легких;
- легочная гипертензия;
- наследственная предрасположенность;
- гиповитаминозы А и Е.

**Незрелость легких недоношенного ребенка.** Частота БЛД зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка. Так, по данным А. Figueras et al. (1991), она составляла 73% в группе детей с массой тела менее 1000 г, 41% – у детей с массой 1000-1499 г и 16% – у новорожденных с массой более 1499 г. БЛД была выявлена у всех новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед беременности,

у 38% – 28-30 нед и у 4% – старше 30 нед [21]. В таблице 1 показаны изменения свойств легких недоношенного новорожденного ребенка с респираторным дистресс-синдромом (РДС) в процессе формирования БЛД.

Незрелость у недоношенного ребенка анатомических структур легкого, системы сурфактанта и созревающей одновременно с ней в третьем триместре беременности антиоксидантной системы легких, включающей супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу, играет большую роль в избыточном растяжении дыхательных путей и предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом [2, 8]. Вместе с тем факт преждевременных родов не всегда обязателен для развития БЛД. Доношенные дети, потребовавшие ИВЛ с длительной экспозицией высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси для лечения легочной гипертензии, синдрома аспирации мекония, врожденных пороков сердца или пневмонии, тоже нередко подвержены развитию БЛД. Возможно развитие БЛД и у переношенных детей.

**Токсическое действие кислорода.** Экспериментально доказано, что кислород может участвовать в развитии поражений, наблюдаемых на разных стадиях БЛД. Гипероксидное повреждение легких приводит к некрозу эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров, трансформации альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа [18]. Следствием «окислительной атаки» является нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии.

**Баротравма легких.** Этиологическое значение механической ИВЛ и токсического действия кислорода в развитии БЛД было подтверждено при моделировании заболевания у обезьян, свиней и кроликов. Имеется синергизм действия этих факторов. Токсическое действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси приводит к повреждению эпителиального и эндотелиального клеточного барьера и развитию протеинсоудержающего отека легочной ткани, что сопровождается снижением растяжимости альвеол, уже нарушенной вследствие дефицита сурфактанта. Снижение комплаенса легких и нарастающие нарушения вентиляционно-перфузионных



отношений обуславливают необходимость использования более высоких параметров ИВЛ, что замыкает порочный круг, усиливая повреждение легких [9]. Частые колебания температуры и влажности в процессе ИВЛ нарушают мукоцилиарный клиренс. Применение ИВЛ с постоянным положительным давлением способствует возникновению разрывов альвеол с образованием интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса.

Респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ, могут быть как первичными (РДС, болезнь гиалиновых мембран, ателектаз, болезни утечки воздуха), так и вторичными, например апноэ. БЛД развивается у 1-8% детей с болезнью гиалиновых мембран и у 5-21% детей с данным заболеванием, находившихся на ИВЛ. Вместе с тем БЛД встречается у новорожденных, которым требовалось проведение ИВЛ по другим причинам, таким как персистирующее фетальное кровообращение и другие формы врожденных болезней сердечно-сосудистой системы, в частности врожденных пороков сердца, особенно с обогащением малого круга кровообращения [28].

**Инфекция.** Многочисленными исследованиями показано, что колонизация дыхательных путей недоношенных новорожденных такими микроорганизмами, как Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Cytomegalovirus, ассоциируется с высоким риском развития БЛД по сравнению с неинфицированными [2, 25, 32]. Также в развитии БЛД обсуждается роль Pneumocystis carinii [3]. Указанные возбудители могут вызывать хориоамнионит, преждевременные роды, а также легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацию сурфактанта). Одной из причин развития вторичной инфекции, вызванной внутрибольничной флорой, является интубация трахеи.

**Отек легких.** Причинами отека легких могут быть избыточный объем инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, открытый артериальный проток. Показано, что в периоде выздоровления после острой фазы нарушения дыхания существует отрицательная корреляционная зависимость между максимальным диурезом и потребностью в повышении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Постулируется, что по диурезу можно предсказать возможность развития дыхательной недостаточности [30].

**Легочная гипертензия.** Повышение давления в системе легочной артерии при БЛД объясняется следующим образом. При БЛД диаметр артерий, по которым кровь поступает к тканям, подвергшимся рубцеванию, уменьшается, их мышечная стенка утолщается.

Таблица 1. Изменение свойств легких недоношенного ребенка с РДС в процессе формирования БЛД

	Комплаенс (мл/см водного столба/кг)	Резистентность (см водного столба/мл/с)	Временная константа (с)	Функциональная остаточная емкость легких (мл/кг)
Норма	1-2	20-40	0,25	30
РДС	↓↓	↑	↓↓	↓
БЛД	↓↑	↑↑	↑↑	↑

Фиброзные изменения части артерий приводят к снижению суммарного поперечного сечения артериального русла легких. Повышенная проницаемость капилляров, низкое онкотическое давление крови, увеличенный вследствие ИВЛ синтез вазопрессина и альдостерона и ухудшение лимфатического дренажа на фоне фиброзных изменений лимфатических сосудов способствуют развитию интерстициального отека легких. Это пролонгирует течение тканевой воспалительной реакции и ведет к развитию структурных аномалий сосудов, усугубляющих легочную гипертензию. К развитию последней предрасполагают антенатальная герпетическая, цитомегаловирусная, микоплазменная инфекции, приводящие к внутриутробной перестройке сосудов легких и гиперреактивному воспалительному ответу на повреждение вследствие хронической гипоксии, пневмонии или активации синтеза цитокинов [7].

**Наследственная предрасположенность.** Имеются эпидемиологические данные о большой частоте бронхиальной астмы у родственников больных БЛД. Делается вывод, что генетически детерминированный дефицит протеина В сурфактанта, а также наследственно обусловленная гиперреактивность дыхательных путей увеличивают риск развития БЛД. К факторам риска относят также мужской пол и принадлежность к белой расе [20, 21].

**Гиповитаминозы А и Е.** У недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств, развившихся в БЛД, имеет место снижение уровня ретинола и ретинол-связывающего белка в сыворотке крови, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, перемещения воды через трахеобронхиальный эпителий и к повышению резистентности дыхательных путей. Дети с дефицитом витамина Е, селена, серосодержащих аминокислот могут иметь повышенный риск БЛД, но этот дефицит маловероятен у детей, не находящихся на парентеральном питании.

Согласно результатам патологоанатомических исследований выделяют четыре стадии развития БЛД, совпадающие с рентгенологическими находками (табл. 2). В первые три дня жизни (I стадия) отмечается типичный РДС. В течение последующих дней первой недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстициального и периваскулярного пространств, наблюдаются некроз бронхиол, сквамозная метаплазия, гипертрофия гладкой мускулатуры и исчезновение клеток мерцательного эпителия. На 2-3-й неделе (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхолиту. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным и перибронхиальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) [4]. В стенках альвеол увеличивается число ретику-

лярных, коллагеновых и эластических волокон, структура которых нарушена. Закономерно развивается эмфизема легких, обусловленная тремя механизмами: рубцами, появляющимися вследствие перерастяжения нефиброзированного легкого; нарушением процесса мультипликации альвеол в отдельных участках (гипопластическая форма эмфиземы); деструкцией в результате воспаления и разрушения стенки альвеол и капиллярного русла [10]. Структурные изменения легочных артерий включают пролиферацию интимы, гипертрофию гладкой мускулатуры, распространение слоя гладкомышечных волокон на дистальные отделы сосудов, утолщение и фиброз адвентиции; диаметр артерий уменьшается. Нередкой находкой является тромбоз эмболическая окклюзия. Лимфатические сосуды извиты. В результате развивается легочная гипертензия, а в тяжелых случаях — легочное сердце. Данные стадии (последовательная смена отека, некроза, воспаления, фиброза и компенсаторно-деструктивной эмфиземы) отражают течение процесса регенерации легких после дыхательной недостаточности, который представляет из себя конкуренцию процессов роста эпителия и восстановления нормально функционирующего легкого и гиперпродукции интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу. БЛД в IV стадии — вариант хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Первичное (респираторные расстройства) и ятрогенное (ИВЛ, высокие концентрации кислорода) повреждение легких при БЛД сочетается с самоповреждением легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции. Доказательством этого служат данные о повышении уровня провоспалительных цитокинов в первые сутки жизни интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 8 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, фактора некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови у детей с развившейся впоследствии БЛД [24]. Целым рядом исследований было показано увеличение содержания 5-, 15-гидропероксиэйкозатетраеновых кислот, лейкотриенов В<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> в трахеобронхиальных аспиратах и моче детей с РДС с исходом в БЛД. Было установлено, что уровень лейкотриена Е<sub>4</sub> в моче у детей с очень низкой массой тела и БЛД был повышен в 10 раз по сравнению с контролем и достигал уровня взрослых, больных бронхиальной астмой [26, 29]. Эти данные указывают на то, что в патогенезе БЛД задействованы механизмы, свойственные патологическим состояниям в более старшем возрасте. Другими словами, патогенез БЛД сближается с патогенезом РДС взрослых и патогенезом бронхиальной астмы. Таким образом, в основе гиперреактивности бронхов при БЛД лежит хроническое воспаление.

В патогенезе указанных поражений решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному повреждающему действию перекисных соединений, образующихся при оксигенотерапии. Отек легких в первые дни

жизни способствует этим процессам, нарушая функциональное состояние легочной ткани и вынуждая использовать более жесткие параметры ИВЛ.

Нарастание фиброзных изменений в легких сопровождается деформацией сосудистого рисунка, фиброзом стенок сосудов. Часть мелких сосудов облитерируется. В совокупности с гипертрофией гладкомышечных элементов это приводит к развитию легочной сосудистой гипертензии. Возрастающая преднагрузка приводит к гипертрофии правого желудочка и формированию легочного сердца.

**Специфических клинических проявлений БЛД нет.** Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности: тахипноэ с частотой дыхания до 80-100 в минуту, цианоз, эмфизема, ретракция ребер, стойкие физикальные изменения в виде удлиненного выдоха, сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов, возможен стридор. Эти симптомы наблюдаются у недоношенных новорожденных детей, зависимых

Дальнейшее течение БЛД (после неонатального периода) волнообразное, зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6-12 мес, а у части больных нарушения сохраняются длительно. По наблюдениям Г.М. Дементьевой и соавт. (1997), у 16-20% детей, выписанных из отделений по выхаживанию недоношенных, в первые 4 года жизни сохраняются патологические изменения со стороны легких, а у 4% больных БЛД в дальнейшем ведет к инвалидности. Выздоровление детей с БЛД может быть обусловлено тем, что наряду с фиброзно-пролиферативными процессами в легких у недоношенных происходят регенеративные процессы и продолжается рост и развитие легких [16].

При ведении больных БЛД необходимо учитывать степень тяжести течения болезни, которая определяется на основании клинических и рентгенологических признаков (табл. 3, 4).

Таблица 3. Клиническая оценка тяжести течения БЛД

Клинико-лабораторные показатели	Норма	Степень тяжести		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота дыхания, мин	<40	40-60	61-80	>80
Одышка (втяжение межреберных промежутков)	0	легкая	средняя	тяжелая
Необходимая концентрация O <sub>2</sub> для поддержания PaO <sub>2</sub> в пределах 50-70 мм рт. ст., %	21	21-30	31-50	>50
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст., %	<45	46-55	56-70	>70
Прибавка в массе тела, г/сут	>25	15-24	5-14	<5

Таблица 4. Рентгенографические признаки степени тяжести БЛД

Рентгенологические признаки	Норма	Степень тяжести	
		средняя	тяжелая
Сердечно-легочные изменения	Нет	Кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка или расширение ствола легочной артерии
Признаки гиперинфляции	Отсутствуют (счет по передним и задним отрезкам ребер 14 и менее)	Имеются (счет по передним и задним отрезкам ребер от 14,5 до 16)	Выражены (счет по передним и задним отрезкам ребер от 16 и более, купола диафрагмы в боковой проекции плоские или вогнутые)
Эмфизема	Не видно участков эмфиземы	Рассеянные небольшие участки эмфиземы	Буллы: одна и более
Фиброз/интерстициальные изменения	Не определяются	Несколько линейных затемнений	Много патологических затемнений, плотные фиброзные тяжи

от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. Эта зависимость от кислорода и ИВЛ может проявляться по-разному.

Диагноз БЛД объединяет ряд клинических проявлений и рентгенологических признаков. В легких случаях можно наблюдать лишь невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1-2 нед, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния, отменить ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев, характерны реинтубации. Как правило, основания для подозрения на БЛД возникают в тех случаях, когда ребенку требуется ИВЛ, особенно с положительным давлением в конце выдоха, в течение более 1 нед. Кашель, стойкие признаки бронхообструктивного синдрома сохраняются у больных на фоне уже самостоятельного дыхания.

При легком течении БЛД спустя 2-3 мес от начала болезни тахипноэ и обструктивные изменения в легких в покое не наблюдаются и появляются только при присоединении вирусной инфекции. Не отмечается отставания в физическом развитии и симптомов легочного сердца. При рентгенологическом исследовании у таких больных обнаруживаются только умеренные признаки гиперинфляции (сумма передних и задних отрезков ребер до пересечения с диафрагмой — не более 14-15,5).

При среднетяжелом течении БЛД частота дыхания в минуту увеличивается на 20% при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление). Симптомы обструкции при аускультации выражены умеренно и нарастают при вирусной инфекции. Отмечается умеренное отставание в физическом развитии, при проведении ЭхоКГ выявляется легочная гипертензия. При рентгенографии органов грудной клетки определяются симптомы гиперинфляции, участки

Продолжение на стр. 48.

Таблица 2. Клинико-морфологическая классификация БЛД по стадиям (по V.V. Jashi)

Стадия	Возраст	Клинико-морфологические проявления
I	2-3-й день после рождения	Классический острый РДС
II	4-10-й день после рождения	Некроз и регенерация альвеолярного эпителия, персистирующие гиалиновые мембраны, некротический бронхолит
III	10-20-й день после рождения	Транзиторная фаза, бронхолярная метаплазия, эмфизема, ателектазы
IV	Старше 1 мес	ХОЗЛ

**Е.Н. Охотникова**, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрой педиатрии № 1,  
**Е.Е. Шунько**, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрой неонатологии,  
**Е.В. Шарикадзе**, к.м.н., **О.Т. Лакша**, к.м.н., Национальная медицинская академия  
 последилоного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей

(обзор литературы)

Продолжение. Начало на стр. 46.

повышения прозрачности и обеднения легочного рисунка, отдельные линейные затемнения (пневмосклероз) и у части детей расширение тени сердца за счет кардиомегалии.

У детей с тяжелым течением БЛД определяется тахипноэ в покое, усиливающееся более чем на 20% при физической нагрузке и вирусной инфекции. Значительно выражены симптомы обструкции, выявляются признаки легочной гипертензии, дилатации и гипертрофии правого желудочка. При рентгенологическом исследовании отмечается значительная гиперинфляция (счет по ребрам 17 и более), распространенное повышение прозрачности и обеднение легочного рисунка, буллезные вздутия, участки локального пневмосклероза, кардиомегалия или расширение границ сердца за счет правого желудочка и увеличение диаметра легочной артерии.

Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием следующих осложнений.

- Лобарные или сегментарные ателектазы, вызванные ретенцией секрета и обструкцией дыхательных путей. Ателектазы склонны к персистенции, чаще возникают в нижней доле левого легкого [17].

- Пневмоторакс.

- Правожелудочковая сердечная недостаточность, как правило, проявляющаяся кардиомегалией и/или гепатомегалией. Однако из-за эмфиземы легких увеличение сердца может не определяться. В этом случае с помощью ЭхоКГ устанавливают гипертрофию и расширение правого желудочка, свидетельствующие о легочной гипертензии, на ЭКГ определяются отклонение электрической оси сердца вправо, измененные систолические интервалы. Клиническая картина нередко осложняется развитием нарушений сердечного ритма вследствие поражения синоатриального или атриовентрикулярного водителя ритма [26].

- Хроническая дыхательная недостаточность, при которой требуются постоянные дополнительные ингаляции кислорода в домашних условиях.

- Легочные инфекции (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, в том числе аспирационные), носящие рецидивирующий характер обычно до 5-6-летнего возраста, являясь причиной повторных госпитализаций и нередко непосредственной причиной смерти детей с БЛД. При наложении интеркуррентной респираторной инфекции (вирусной, микоплазменной, хламидийной) значительно увеличивается степень дыхательной недостаточности, в основном за счет обструктивных нарушений. Полагают, что одной из причин рецидивирования инфекций является снижение показателей клеточного иммунитета у больных БЛД [4].

- Трахеобронхомаляция.
- Рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальная астма. БЛД — одна из причин рецидивирующего бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей. В структуре заболеваний, протекающих с БОС, у детей раннего возраста БЛД занимает 5%. Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция постепенно с возрастом улучшается, но резидуальные рентгенологические изменения через 2 года сохраняются у 78% пациентов [10]. Повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее 3 лет, дети с БЛД и в возрасте 7-10 лет склонны к более частому возникновению персистирующих симптомов и заболеваний, протекающих с обструкцией дыхательных путей, у них выявляется высокая частота бронхиальной гиперреактивности в ответ на ингаляцию гистамина и метахолина [3, 25]. Т.Б. Кузьмина (1996) у 18% детей с БЛД наблюдала в анамнезе формирование атопической бронхиальной астмы.

- Эпизоды гипоксии, которые в результате ненормальной реакции на снижение  $PaO_2$  у детей с БЛД могут приводить к длительному апноэ с брадикардией. Больные БЛД относятся к группе риска по развитию внезапной смерти. Частота внезапной смерти среди детей с БЛД в 7 раз больше, чем у детей с той же массой тела при рождении, но без БЛД [12].

- Преходящая системная артериальная гипертензия, которая чаще встречается на первом году жизни, хорошо купируется гипотензивными средствами, но может приводить к гипертрофии миокарда левого желудочка [8].

- Задержка роста и отставание в физическом развитии. Скорость прибавки массы тела у детей с БЛД значительно ниже, а затраты энергии на единицу массы тела больше. Задержка роста, выявляемая у 1/3 больных, может быть следствием низкого стартового потенциала роста в неонатальном периоде в результате энергетической недостаточности при ИВЛ, больших затрат на минутную легочную вентиляцию, более высокого уровня обмена веществ, длительно сохраняющейся дыхательной недостаточности [5, 6]. Низкий потенциал роста наблюдается до 1-2 лет у доношенных детей, до 3 лет — у недоношенных.

- Задержка нервно-психического развития. К этому приводят повторные эпизоды гипоксии, сочетание БЛД с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией, недостаточное питание в критическом периоде постнатального развития головного мозга, повторные госпитализации, препятствующие нормальному общению с родителями. Помимо отставания темпов психомоторного развития, у детей с БЛД отмечаются различные синдромы перинатального поражения нервной системы —

гипертензионно-гидроцефальный, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, двигательных нарушений, на 2-4-м годах жизни — проявления минимальной мозговой дисфункции [15, 12].

Летальность при БЛД на первом году жизни составляет 23-36%.

**Диагностические критерии БЛД.** Со временем оригинальное определение БЛД, данное Northway и основанное на сохраняющейся кислородозависимости в возрасте 28 дней, претерпело изменения, расширилось и стало более детализированным. Bancalari определил следующие диагностические критерии БЛД.

1. ИВЛ в раннем неонатальном периоде.

легочного рисунка или легкой завуларированности легочных полей в средне-медиальных отделах, чередующиеся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижне-латеральных отделах) у детей старше 1 мес свидетельствуют о достоверном диагнозе БЛД.

В первые 3 нед жизни БЛД приходится дифференцировать с затянувшейся стадией выздоровления при РДС, пневмонией, кровоизлиянием в легочную ткань. Позднее БЛД требует дифференциации с интерстициальной эмфиземой, синдромом Вильсона-Микити, лобарной эмфиземой, врожденными аномалиями сосудов

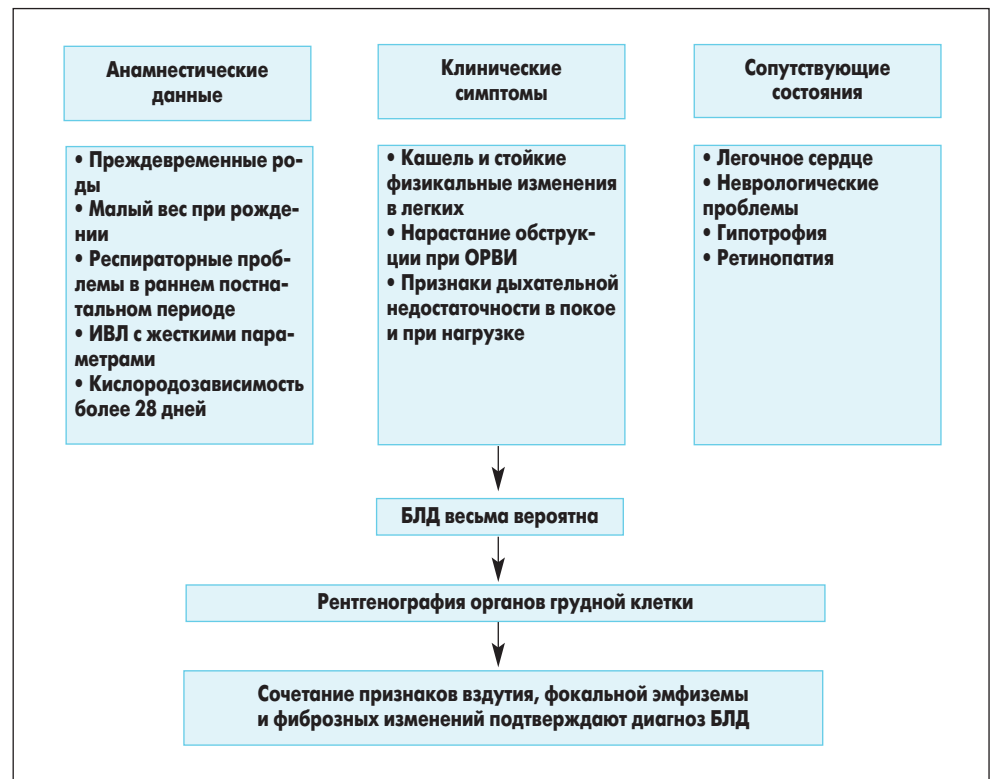


Рис. Алгоритм диагностики БЛД

2. Клинические симптомы хронического РДС, сохраняющиеся более 28 дней, включающие тахипноэ, втяжение межреберий и подреберий.

3. Потребность в оксигенотерапии более 28 дней для поддержания  $PaO_2$  более 50 мм рт. ст.

4. Рентгенографические признаки: зоны затемнений в виде полос и тяжелой в чередовании с очагами повышенной прозрачности, часто напоминающими большие буллы.

В 1988 г. Shennan предположил, что сохраняющаяся кислородозависимость в 36 нед постконцептуального возраста может служить более точным предвестником отдаленных последствий со стороны легких. Согласно данным NH и GNPI диагноз БЛД правомерен у детей начиная с 28-го дня жизни, а для детей, родившихся с массой менее 1000 г, — с 36-го. По мнению ряда авторов [8, 14, 22], диагноз БЛД правомерен по достижении ребенком возраста 7 лет.

Российскими пульмонологами во главе с О.П. Барановой был разработан алгоритм диагностики БЛД (рис.).

Данные анамнеза (преждевременные роды, масса при рождении менее 1500 г, РДС с первых часов жизни, ИВЛ с жесткими параметрами более 6 сут, кислородозависимость не менее 1 мес), клинические симптомы (кашель и стойкие физикальные изменения, нарастание обструктивных нарушений при присоединении вирусной инфекции, признаки скрытой дыхательной недостаточности, выявляемой при нагрузке — сосании, движении, плаче), наличие сопутствующих состояний (легочного сердца в раннем возрасте, неврологической симптоматики, отставания в физическом развитии) делает диагноз БЛД весьма вероятным. Рентгенологические изменения (признаки фиброза в виде деформации и локального усиления

легких, муковисцидозом, бронхиальной астмой).

БЛД является чрезвычайно трудно поддающимся лечению заболеванием. Лечение длительное, сложное, многокомпонентное и, к сожалению, нередко безуспешное. Как и большинство других болезней, БЛД легче предупредить, чем лечить.

Все применяемые мероприятия по профилактике БЛД можно сгруппировать в несколько этапов:

1. Фармакологическое ускорение созревания легких. Пренатальная профилактика РДС ускоряет созревание системы синтеза сурфактанта и является одним из эффективных методов снижения частоты и тяжести этого заболевания. Рождение ребенка без РДС позволяет избежать ИВЛ, то есть необходимости травмировать его легкие механически (положительное давление) и химически (кислород). Одним из наиболее распространенных методов пренатальной профилактики РДС является кортикостероидная терапия, стимулирующая синтез сурфактанта в легких плода.

2. Рациональная этиопатогенетическая терапия РДС у недоношенного новорожденного подразумевает использование препаратов экзогенного сурфактанта. Этим достигается снижение тяжести и длительности заболевания. Следовательно, сокращается длительность ИВЛ и оксигенотерапии в целом.

3. Подбор оптимального уровня респираторной помощи ребенку. В настоящее время уже не вызывает дискуссий тот факт, что раннее начало респираторной поддержки позволяет сократить ее длительность, ограничиться более мягкими параметрами как по давлению, так и по концентрации кислорода. Раннее начало спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением

(СДППД) часто позволяет ограничить этим уровнем, остановить прогрессирование РДС и избежать необходимости проведения ИВЛ. При проведении ИВЛ необходимо стремиться ограничиться минимально достаточным уровнем пикового давления и минимально достаточной концентрацией кислорода. Особую проблему представляет перевод ребенка с ИВЛ на самостоятельное дыхание. Процесс этот длительный, предполагающий медленное снижение параметров вентиляции, перевод ребенка на СДППД через интубационную трубку, затем через назальные канюли.

4. Корректное поддержание водного баланса и энергетическое обеспечение. Контроль водного баланса сводится к ограничению жидкости до 90% потребности. Избыточная гидратация приводит к нарастанию отека легочной ткани и ухудшению газообмена.

Уже на ранних стадиях формирования БЛД дети нуждаются в повышенном энергетическом обеспечении. Парентеральное питание с первых дней жизни призвано предупредить катаболический статус. Полноценное парентеральное обеспечение белками, углеводами, жирами, витаминами и микроэлементами критически важно для ограничения дальнейшего повреждения легких и создания условий для репарации.

Что касается детей с уже сформировавшейся БЛД, то, с точки зрения водного баланса, их лечение имеет ряд особенностей. Такие дети имеют низкую толерантность к нормальному количеству жидкости и склонны аккумулировать ее в легких, имеют проблемы с питанием, что проявляется дисбалансом между потребностью в питании и ограничением жидкости. Нередко отмечается остановка в росте. Питание больных БЛД требует более высокого калоража в связи с общей незрелостью, необходимостью роста, повышенной работой дыхания, высоким уровнем метаболизма (дополнительные затраты на энергетическое обеспечение воспалительной реакции). Для достижения нормального темпа роста необходимо не менее 120-150 ккал/кг/сут.

5. Проблема дефицита антиоксидантной защиты. О незрелости ферментных механизмов говорилось ранее. Исследования на животных и биологическом материале людей показывают эффективность использования каталазы и супероксиддисмутазы за счет уменьшения повреждения клеток и, возможно, предотвращения или снижения тяжести баротравмы, что увеличивает выживаемость таких детей.

В настоящее время системные глюкокортикостероиды (ГКС) используются в постнатальном периоде не только с целью профилактики развития БЛД, но и для лечения уже сформировавшегося заболевания.

• **Системные ГКС** стабилизируют клеточные и лизосомальные мембраны, увеличивают синтез сурфактанта, повышают концентрацию витамина А в сыворотке крови, ингибируют простагландины и лейкотриены, снижают отекаемость легочной ткани и улучшают микроциркуляцию в ней. В настоящее время обсуждается роль ингаляционных форм ГКС (беклометазон, будесонид) как альтернативного лечения или одного из элементов системной терапии стероидами. Имеющиеся данные противоречивы: одни исследователи отмечают преимущества ингаляционного использования дексаметазона, другие не находят достоверных различий в эффективности между системным и ингаляционным путями их введения. Стероидная

терапия подразумевает два варианта лечения: раннее назначение ГКС для предупреждения формирования БЛД (конец первой – начало второй недели жизни, когда на фоне сохраняющегося отека появляется интерстициальная эмфизема) и терапия уже сформировавшейся БЛД (со 2-го месяца жизни). Рутинное использование дексаметазона при лечении БЛД в настоящее время не рекомендуется из-за множества негативных побочных эффектов. Его назначение оправдано лишь при крайней выраженности легочных проблем.

• **Ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики** также нашли свое применение в терапии БЛД. Сальбутамол является специфическим агонистом  $\beta_2$ -рецепторов и в настоящее время пользуется возрастающей популярностью при лечении БЛД. Он вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Однако поскольку в первые недели жизни значительного бронхолитического эффекта не наблюдается, ранняя ингаляционная терапия не считается оправданной.

• **К системным бронходилататорам**, наиболее часто используемым при лечении детей с БЛД, относят метилксантины – эуфиллин, теофиллин, кофеин (реже).

• **Легочные вазодилаторы** (нифедипин – блокатор кальциевых каналов) в ряде случаев уменьшают сопротивление сосудов легких у детей с БЛД. Разовая оральная доза 0,5 мг/кг уменьшает сосудистое сопротивление в легких и увеличивает сердечный выброс у старших детей с тяжелой артериальной гипертензией вследствие БЛД.

• **Антибиотикотерапия.** Ряд исследователей в последние годы рассматривают *Ureaplasma urealyticum* как фактор, усугубляющий развитие БЛД. Результаты клинических испытаний демонстрируют уменьшение степени тяжести болезни на фоне применения макролидов.

Вопросы социальной адаптации детей с БЛД являются одной из важнейших проблем для их родителей, поскольку течение БЛД непредсказуемо, а выздоровление ребенка может быть очень медленным. Рождение недоношенного ребенка – всегда тяжелый психологический стресс для обоих родителей. Причины его разнообразны и нередко ведут к отказу родителей от воспитания ребенка. Согласно данным, опубликованным американскими исследователями, 36% детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, в 5-летнем возрасте жили в неполных семьях, 6% детей были усыновлены или взяты на воспитание в другие семьи, 5% – находились в детских приютах [18]. Матери, у которых рождается недоношенный ребенок, испытывают психологический шок, разочарование, крушение надежды иметь рожденного в срок здорового ребенка. При рождении недоношенного ребенка у матери может возникнуть чувство вины, позора и может сформироваться реакция «эмоционального отторжения». Психологическая функция такой реакции состоит в защите от возникающего чувства привязанности к ребенку, который может умереть. Позднее тревога, возникающая от сознания того, что ребенок болен, обуславливает неправильное его воспитание. Это приводит к нарушению поведения и трудностям социальной адаптации. Поэтому чрезвычайно важна ранняя психологическая помощь родителям для формирования нормального взаимодействия «мать-ребенок».

После выписки из стационара детей с клинико-рентгенологическими или только рентгенологическими признаками БЛД их **диспансерное наблюдение** проводится по следующему плану [2].

1. Рекомендуется гипоаллергенный режим в связи с риском развития бронхиальной астмы, минимизация контактов с инфекционными больными, строгое соблюдение режима дня, адекватная диета с повышенным содержанием белка.

2. Больные БЛД нуждаются в повторном рентгенологическом обследовании в возрасте 6-12 мес и контроле за состоянием функции дыхания и показателями газов крови, наблюдении пульмонолога.

3. Рекомендуется периодически проводить биохимические исследования с целью предупреждения рахита, ЭхоКГ – для выявления гипертрофии правого желудочка.

4. Осмотр ребенка специалистами – неврологом, физиотерапевтом, окулистом, иммунологом – помогает оптимизировать лечение с учетом сопутствующей патологии. Должна быть полностью проведена иммунопрофилактика детских инфекций.

5. Важное значение имеет обучение родителей подсчету частоты дыхания и пульса, выявлению дыхательной недостаточности по наличию свистящего дыхания, комплексу пассивных дыхательных упражнений и массажа с рекомендациями регулярных занятий. Все родители должны быть проинструктированы в отношении самостоятельного проведения сердечно-легочной реанимации.

6. При развитии интеркуррентной инфекции с нарастанием обструктивных нарушений в органах дыхания используются ингаляционные бронхолитические препараты (сальбутамол, ипратропия бромид/фенотерол) на 5-7 дней, как для купирования приступа бронхиальной астмы; при нарастании дыхательной недостаточности необходима госпитализация.

7. При развитии тяжелого рецидивирующего обструктивного бронхита или истинной бронхиальной астмы у больных БЛД, при отсутствии контроля за воспалительным процессом в дыхательных путях назначается базисная противовоспалительная терапия ингаляционными ГКС курсом от 3 мес до 3 лет в зависимости от тяжести болезни.

8. В связи с возможной этиологической ролью *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* в развитии БЛД и способностью этих микроорганизмов персистировать и вызывать рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей с БЛД, при необходимости назначения антибиотикотерапии в связи с респираторными инфекциями предпочтительно использование макролидов.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что проблема БЛД остается достаточно актуальной с точки зрения продолжающегося роста ХОЗЛ, занимающих в последние годы четвертое место среди причин смерти у взрослого населения. В настоящее время во всем мире идет интенсивный поиск причин возникновения ХОЗЛ, проводятся интенсивные молекулярно-генетические и эпидемиологические исследования. До сих пор недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи БЛД и ХОЗЛ у детей и подростков. Несмотря на то что изучение БЛД у детей проводится в течение многих лет, до настоящего времени все еще нет окончательной ясности по этому вопросу, но его решение поможет снизить уровень инвалидизации и повысить качество жизни детей с данной патологией.

#### Литература

1. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. – Санкт-Петербург, 2004. – 16 с.

- Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В., Попов С.Д., Мурыгина Г.Л. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
- Богданова А.В., Бойцова Е.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии // РМЖ – 2002. – Т10, № 5. – С. 262-264.
- Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Под редакцией А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004; 263-285.
- Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия у детей // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 91-94.
- Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. Под редакцией В.Ф. Демина и др. Т. 5. Болезни органов дыхания М.; РГМУ, 2005; 23-51.
- Пулин А. М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 1997; 22 с.
- Розенберг О.А., Оссовских В.В., Гранов Д.А. Сурфактант-терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких. СПб.: ВНИГРИ, 2002. – 132 с.
- Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии (лекция). // Рос. Журнал анестезиологии и интенсивной терапии. 2000. – № 1. – С. 69-80.
- Смагин А.Ю., Мельне И.О. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных (принципы ранней диагностики, профилактики и лечения) Учебно-методическое пособие для студентов медицинских институтов, интернов и врачей, работающих в области реанимации и интенсивной терапии новорожденных. / Под ред. А.К. Чернышова. – Омск, 2002.
- Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клиничко-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2001; 21 с.
- Харченко М.В., Мизерницкий Ю.Л., Заболотских Т.В. Клиничко-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде. Вопросы практической педиатрии 2006; (1): 20-6.
- Шабалов Н.П. Неонатология. М: МЕДпресс-информ. 2004; 1: 608.
- Bankalary E., Abdenour G.E., Feller R., Gannon G. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr 1979; 95: 819-23.
- Bankalary E., Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Clin J Am 1986; (33): 1-23.
- Bankalary E., Claire N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // Seminars in neonatology. – 2003. – Vol. 8. – P. 63-71.
- Eber E. and Zach M.S. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). Thorax 36:317-323, 2001.
- Fanaroff A.A., Martin R.J.: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 6th ed., Mosby-Year Book, 1997.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2007. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>. (Accessed January 8, 2008).
- Manual of neonatal care. Ed. by J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark. – 5 ed. Philadelphia. – 2003. – 816 p.
- Northway W.H. Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. N Engl J Med 1967; 276: 357-68.
- Northway W.H., Moss R.B., Carlisle K.B., et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990; 323: 93-9.
- W. Thomas, C.O. Speer. Universitäts-Kinderklinik Würzburg / Bronchopulmonale Dysplasie. Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / Monatsschrift Kinderheilkunde. 2005. 153: 211-219.
- Tullus K., Noack G.W., Burman L.G., et al. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr 1996; (155): 112-6.
- Gonzalez A., Sosenko I.R.S., Chandar J., Hummler H., Claire N., Bancalari E. Influence of infection on patient ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less // J Pediatr. – 1996. – Vol. 128. – P. 470-478.
- Eichenwald E.C., Aina A., Stark A.R. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered 24 to 28 weeks // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100. – P. 354-359.
- Calder N.A., Williams B.A., Smyth J., Boon A.W., Kumar P., Hanson M.A. Absence of ventilatory responses to alternating breaths of mild hypoxia and air in infants who have had bronchopulmonary dysplasia: implications for the risk of sudden infant death // Pediatr Res. – 1994. – Vol. 35. – P. 677-681.
- Katz-Salamon M., Jonsson B., Lagercrantz H. Blunted peripheral chemoreceptor response to hyperoxia in a group of infants with bronchopulmonary dysplasia // Pediatr Pulmonol. – 1995. – Vol. 20. – P. 101-106.
- Werthamer J., Brown E.R., Neff R.K., Taeush H.W. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia // Pediatrics. – 1982. – Vol. 69. – P. 301-304.
- Haddad G.G., Leistner H.L., Epstein R.A., Epstein M.A.F., Grodin W.K., Mellins R.B. CO<sub>2</sub>-induced changes in ventilation and ventilatory pattern in normal sleeping infants // J Appl Physiol. – 1980. – Vol. 48. – P. 684-688.
- Di Fiore J.M., Arko M.K., Miller M.J., Krauss A., Betker A., Zedell A., Kenney S.R., Martin R.J. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 1304-1308.