

РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

Российская ассоциация специалистов

перинатальной медицины

Федерация педиатров стран СНГ

Педиатрическое респираторное общество

**БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ  
У ДЕТЕЙ**

Научно-практическая программа

Москва 2012

Координационный совет:

профессор, д. м. н. Антонов А. Г.,  
профессор, д. м. н. Богданова А. В.,  
д. м. н. Бойцова Е. В.,  
профессор, д. м. н. Волков И. К.,  
профессор, академик РАМН, Володин Н. Н.,  
профессор, д. м. н. Геппе Н. А.,  
профессор, д. м. н. Малахов А. Б.,  
д. м. н. Овсянников Д. Ю.,  
профессор, академик РАМН, Чучалин А. Г.,  
профессор, д. м. н. Шабалов Н. П.

Эксперты:

Антонов А. Г. (Москва), Антипкин Ю. Г. (Киев), Асташева И. Б. (Москва), Ашерова И. К. (Ярославль), Ахмадеева Э. Н. (Уфа), Ахмина Н. И. (Москва), Бабак О. А. (Москва), Богданова А. В. (Санкт-Петербург), Бойцова Е. В. (Санкт-Петербург), Буров А. А. (Москва), Вильчук К. У. (Минск), Волков И. К. (Москва), Воронцова Ю. Н. (Москва), Гаркуша В. Е. (Москва), Гребенников В. А. (Москва), Джубатова Р. С. (Ташкент), Дегтярева Е. А. (Москва), Дегтярева М. В. (Москва), Дементьева Г. М. (Москва), Жакота Д. А. (Москва), Зайцева О. В. (Москва), Зайцева С. В. (Москва), Захарова Н. И. (Москва), Ильина Н. А. (Санкт-Петербург), Ионов О. В. (Москва), Козарезов С. Н. (Минск), Кантемирова М. Г. (Москва), Кондюрина Е. Г. (Новосибирск), Кузьменко Л. Г. (Москва), Левадная А. В. (Москва), Лютина Е. И. (Новокузнецк), Малахов А. Б. (Москва), Малютина Л. В. (Москва), Мизерницкий Ю. Л. (Москва), Милева О. И. (Москва), Овсянников Д. Ю. (Москва), Павлинова Е. Б. (Омск), Панов П. В. (Уфа), Панова Л. Д. (Уфа), Пятеркина О. Г. (Казань), Розинова Н. Н. (Москва), Романенко В. А. (Челябинск), Рюмина И. И. (Москва), Рындин А. Ю. (Москва), Скачкова М. А. (Оренбург), Смагин А. Ю. (Екатеринбург), Спичак Т. В. (Москва), Старевская С. В. (Санкт-Петербург), Узунова А. Н. (Челябинск), Шабалов Н. П. (Санкт-Петербург)

## Список сокращений

**БА** — бронхиальная астма  
**БЛД** — бронхолегочная дисплазия  
**БОС** — бронхообструктивный синдром  
**ВЖК** — внутрижелудочковое кровоизлияние  
**ВКАМ** — врожденная кистозная аденоматозная мальформация  
**ВЛЭ** — врожденная лобарная эмфизема  
**ВПС** — врожденный порок сердца  
**ГВ** — гестационный возраст  
**ГЭР** — гастроэзофагеальный рефлюкс  
**ДЦП** — детский церебральный паралич  
**ИВЛ** — искусственная вентиляция легких  
**ИКС** — ингаляционные кортикостероиды  
**ИНДП** — инфекция нижних дыхательных путей  
**ИЭЛ** — интерстициальная эмфизема легких  
**КТ** — компьютерная томография  
**МАТ** — моноклональные антитела  
**ММП** — матриксные металлопротеиназы  
**МСТ** — среднецепочечные триглицериды  
**МСЭ** — медико-социальная экспертиза  
**МЭП** — минимальное энтеральное питание  
**ОАП** — открытый артериальный проток  
**ОНМТ** — очень низкая масса тела (при рождении, 1001—1500 г)  
**ОРЗ** — острое респираторное заболевание  
**ОРИТ** — отделение реанимации и интенсивной терапии  
**ОФВ<sub>1</sub>** — объем форсированного выдоха за первую секунду  
**ПВЛ** — перивентрикулярная лейкомаляция  
**ПКВ** — постконцептуальный возраст  
**ППП** — полное парентеральное питание  
**РДС** — респираторный дистресс-синдром  
**РКИ** — рандомизированное контролируемое исследование  
**РН** — ретинопатия недоношенных  
**САМ** — синдром аспирации мекония  
**СВМ** — синдром Вильсона-Микити  
**ФВД** — функция внешнего дыхания  
**ФОЕ** — функциональная остаточная емкость  
**ХЗЛ** — хроническое заболевание легких  
**ХДН** — хроническая дыхательная недостаточность  
**ХЛНН** — хроническая легочная недостаточность недоношенных  
**ЧСС** — частота сердечных сокращений  
**ЭКГ** — электрокардиография  
**Эхо-КГ** — эхокардиография

**ЭНМТ** — экстремально низкая масса тела (при рождении, менее 1000 г)

**ATS** (American Thoracic Society) — Американское торакальное общество

**CRP** (C-reactive protein) — С — реактивный белок

**FiO<sub>2</sub>** (inspiratory oxygen fraction) — фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

**Ig** (immunoglobulin) — иммуноглобулин

**НМФ** — фортификатор грудного молока

**nCPAP** — дыхание с постоянным положительным давлением через носовые канюли

**MAP** (mean airway pressure) — среднее давление в дыхательных путях

**NCPAP** (nose continuous positive airway pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (СДППД)

**PaCO<sub>2</sub>** (arterial carbon dioxide tension) — парциальное напряжение углекислого газа

**PaO<sub>2</sub>** (arterial oxygen tension) — парциальное напряжение кислорода

**PAPs** (systolic pulmonary arterial pressure) — систолическое давление в легочной артерии

**PEEP** (positive end-expiratory pressure) — положительное давление в конце выдоха

**PIP** (peak inspiratory pressure) — пиковое давление вдоха

**PTV** — триггерная вентиляция легких

**RSV** (respiratory syncytial virus) — респираторно-синцитиальный вирус

**SaO<sub>2</sub>** (saturation O<sub>2</sub>) — сатурация артериальной крови (насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови)

**Ti** — время аппаратного вдоха

## Предисловие

Уважаемые коллеги!

Основой дальнейшего снижения перинатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей стала оказывать бронхолегочная дисплазия.

Представленная программа разработана группой специалистов в области неонатологии и детской пульмонологии из разных регионов Российской Федерации. Рекомендации по выбору методов диагностики и лечения основаны на современном опыте работы ведущих отечественных клиник и на результатах многоцентровых научных исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом. Целью программы является дальнейшее совершенствование медицинской помощи недоношенным детям с БЛД. Авторы данного документа постарались максимально учесть особенности организации медицинской помощи в учреждениях различного функционального уровня: родильных домах, региональных перинатальных центрах, многопрофильных больницах, учреждениях амбулаторно-поликлинического звена.

Мы надеемся, что информация, изложенная в программе, послужит стандартом оказания медицинской помощи детям с БЛД в России.

Президент Российской ассоциации  
специалистов перинатальной медицины,  
академик Российской академии  
медицинских наук,  
профессор Н. Н. Володин

Уважаемые коллеги!

Российское респираторное общество совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и Федерация педиатров стран СНГ подготовили научно-практическую программу «Бронхолегочная дисплазия».

Прошло не более двух десятков лет, как это заболевание, ранее встречавшееся сравнительно редко, стало серьезной проблемой для неонатологов и педиатров. Совершенствование методов выхаживания недоношенных детей ставит перед специалистами серьезные вопросы о решении задач по своевременной диагностике и лечению изменений респираторной системы. В документе, подготовленном на основании опыта отечественных специалистов и зарубежных коллег, освещены вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики бронхолегочной дисплазии. Особое внимание уделено вопросам этапного наблюдения и реабилитации больных, отдаленным последствиям перенесенного заболевания. Использование «Программы» в практике неонатологов и педиатров, несомненно, повысит качество лечения больных и улучшит прогноз заболевания.

Президент Российского  
респираторного общества  
академик Российской академии  
медицинских наук,  
профессор А. Г. Чучалин

## Введение

Бронхолегочная дисплазия является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста. По мере улучшения выхаживания глубоко недоношенных детей бронхолегочная дисплазия встречается все чаще. В ближайшее время в России можно ожидать увеличения заболеваемости БЛД, отмечаемого и в других развитых странах мира. Это связано с переходом российского здравоохранения на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения, регламентирующие регистрацию новорожденных с массой тела от 500 г и выше, а также с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Оказание медицинской помощи детям с БЛД является дорогостоящим. Инвалидизация пациентов, наличие у них коморбидных заболеваний, переход в ближайшее десятилетие больных с БЛД в анамнезе во взрослую сеть, недостаточная осведомленность о данном заболевании широкого круга педиатров, частота ошибок в диагностике и тактике ведения больных — все это придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД, существует ряд научно-практических проблем этой патологии у детей грудного и раннего возраста. Одной из важнейших является организация специализированной этапной помощи больным. По инициативе профессора А. В. Богдановой БЛД была включена в отечественную рабочую классификацию бронхолегочных заболеваний в 1995 г. и разработана система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. Это нашло отражение в одноименных методических указаниях Министерства здравоохранения РФ. Данная система предусматривала выделение трех этапов медицинской помощи (отделение реанимации и интенсивной терапии — второй этап выхаживания — амбулаторный этап) и разделяла пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания.

В настоящей программе, созданной по инициативе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины и Российского респираторного общества, с учетом наработанного отечественного и международного опыта представлены предложения по критериям диагностики и классификации заболевания, формулировке диагноза, мероприятия по оказанию медицинской помощи детям на различных этапах профилактических и терапевтических вмешательств: отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных — второй этап выхаживания — амбулаторный этап — стационар (при обострении БЛД). Такая логика программы обусловлена прежде всего тем, что медицинскую помощь пациентам оказывают врачи различного профиля. В документе представлены общие сведения об этиологии, патогенезе

и патоморфологии БЛД, терапевтические и профилактические вмешательства с учетом доказанной эффективности. Также освещаются вопросы дифференциальной диагностики БЛД, спектр сопутствующих (коморбидных) заболеваний, представлены вопросы обучения родителей уходу за такими детьми, принципам жизнеобеспечения, ингаляционной и кислородотерапии. Отдельные разделы посвящены медико-социальной экспертизе и исходам бронхолегочной дисплазии в детском возрасте, которая представляет большой интерес для детских пульмонологов и аллергологов, в особенности в связи с необходимостью дальнейшего ведения данных тяжелых больных и верификацией у них исхода заболевания легких.

Разработанная впервые в нашей стране данная программа призвана способствовать улучшению оказания медицинской помощи детям с БЛД и является основой для совершенствования стандартов терапии. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия» адресована неонатологам, реаниматологам, врачам педиатрам, пульмонологом поликлиник и стационаров, врачам общей практики, детским инфекционистам, рентгенологам, преподавателям медицинских вузов, а также может представлять интерес для врачей других специальностей. Программа заслушана и принята на VI Ежегодном конгрессе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) (президент РАСПМ — академик РАМН профессор Н. Н. Володин), XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания Российского респираторного общества (РРО) (президент РРО — академик РАМН профессор А. Г. Чучалин) в 2011 г.

## 1. Определение и критерии диагноза

**Определение.** Бронхолегочная дисплазия (код в МКБ X P27.0) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [1].

Синонимом термина «БЛД» является «хроническое заболевание легких (ХЗЛ) недоношенных/новорожденных». Вместе с тем использование именно термина — «БЛД» — рекомендуется экспертами Российского и Европейского респираторных обществ, Американского торакального общества, как более подходящее для описания неонатального легочного процесса [1, 2].



## **Критерии диагностики**

### **Клинические критерии:**

— искусственная вентиляция легких на первой неделе жизни и (или) респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure, NCPAP);

— терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость);

— дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, NCPAP).

**Рентгенологические критерии:** интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Для установления диагноза БЛД обязательным является наличие кислородозависимости как собственно в 28 суток жизни, так и в ближайшие к данному сроку дни (до и после). Критерием кислородозависимости является потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  [3, 4].

## **Литература**

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009. С. 18.
2. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003. P. 168, 356—396.
3. Jobe A., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Respir Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1723—1729.
4. Walsh M., Yao Q., Gettner P. et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics 2004. P. 114, 1305—1311.

## **2. Классификация и формулировка диагноза**

Согласно принятой рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [1], БЛД подразделяется по форме, тяжести и периоду болезни (обострение, ремиссия).

По **форме** различают БЛД недоношенных (классическую и новую формы) и БЛД доношенных.

**Классическая форма** развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС и имели место «жесткие» режимы ИВЛ. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы.

*Новая форма* развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия.

*Бронхолегочная дисплазия доношенных* развивается у детей, рожденных в срок клинически и рентгенологически сходна с классической формой БЛД недоношенных.

*По тяжести* БЛД подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 1).

Таблица 1

**Критерии тяжести БЛД [1]**

Тяжесть	Критерии тяжести		
	анамнестические*	клинические	рентгенологические
Легкая	Дыхание комнатным воздухом	Симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРЗ	Вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер — не более 15,5)
Средне-тяжелая	Потребность в кислороде — менее 30%	Симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРЗ, одышка при физической нагрузке	Вздутие грудной клетки имеется (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер — от 15,5 до 17), локально — фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	Потребность в кислороде — более 30% и (или) ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСПАР)	симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое	вздутие грудной клетки выражено (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза
* Уточняется состояние кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 недели гестации) или в период с 28-го по 56-й день жизни (у детей, рожденных после 32 недель гестации) или при выписке (что наступит раньше).			

**Осложнения** БЛД: хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия.

Диагноз «бронхолегочная дисплазия» правомерен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста. В более старшем возрасте БЛД указывается лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе.

При *формулировке диагноза* и указании формы заболевания (классическая или новая) фразу «БЛД недоношенных» в диагноз можно не выносить (в последующем в общем диагнозе обычно указывается срок родов, например «недоношенность, 28 недель»). Пример формулировки диагноза: «Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелая, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность». В возрасте до 28 суток жизни диагноз БЛД не может быть установлен, до 28 суток жизни правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска по БЛД».

При ведении медицинской документации на втором этапе выхаживания для оценки степени тяжести БЛД необходимо указывать вид респираторной терапии и состояние кислородозависимости ребенка в значимые для определения тяжести сроки (см. табл. 1). В соответствии с критериями диагноза и тяжести мониторинг  $FiO_2$  и  $SaO_2$  является обязательным. В современных российских условиях далеко не всегда возможно установить степень кислородозависимости на основании мониторинга  $FiO_2$  и  $SaO_2$ . При отсутствии мониторинга уровня  $FiO_2$  условно можно считать, что ребенок находится в кислородной палатке  $FiO_2 > 0,3$ .

У каждого кислородозависимого ребенка в возрасте 28 и ближайших суток жизни необходимо предполагать БЛД. Состояние кислородозависимости в 36 недель ПКВ или при выписке — критерий не диагноза БЛД, а ее тяжести.

При развитии эпизодов бронхиальной обструкции или персистенции одышки у детей с БЛД после неонатального периода прежде всего должны быть исключены обострение заболевания, ХДН (соответственно). В этом случае диагноз может быть сформулирован например следующим образом: «БЛД, среднетяжелое течение, тяжелое обострение».

У детей первого года жизни анамнестические, клинические и рентгенологические критерии тяжести сопоставимы друг с другом. В возрасте старше одного года тяжесть БЛД, оцененная на основании клинических критериев, может уменьшаться в сторону более легкой, подобно тому как это имеет место при бронхиальной астме.

Для оценки степени хронической дыхательной недостаточности у детей с БЛД используются показатели газового состава крови ( $PaO_2$  и  $SaO_2$ ). Оценка показателя  $SaO_2$  является предпочтительной. Степень ХДН устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией (табл. 2).

**Классификация дыхательной недостаточности по степеням тяжести [2]**

Степень ДН	PaO2 мм. рт. ст.	SaO2%
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Пациенты со II и III степенью ХДН нуждаются в кислородотерапии, в ряде случаев (при II степени) допустимо ее проведение в домашних условиях.

**Литература**

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009. С. 18.
2. *Авдеев С. Н.* Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина / под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 2. 658–668.

**3. Этиология, патогенез и патоморфология**

Бронхолегочная дисплазия является мультифакториальным заболеванием. **Факторы риска** развития БЛД подразделяются на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые (табл. 3).

Таблица 3

**Факторы риска развития БЛД**

Эндогенные		Экзогенные
немодифицируемые	модифицируемые	
Недоношенность Малая масса тела при рождении Задержка развития легких Генетическая предрасположенность (бронхиальная гиперреактивность, дисплазия соединительной ткани) Врожденный дефицит сурфактанта Белая раса Мужской пол	Недостаточность сурфактанта Респираторный дистресс-синдром новорожденных / острый Функционирующий открытый артериальный проток Надпочечниковая недостаточность Синдром аспирации мекония Гастроэзофагеальный рефлюкс	ИВЛ с высоким средним давлением в дыхательных путях Врожденная и постнатальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис, RSV, аденовирус) Нарушение питания Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния Избыток жидкости и отек легких

В связи с совершенствованием техники вентиляции недоношенных детей и выживанием недоношенных детей с очень низкой (1001–1500 г) и экстремально низкой (до 1000 г) массой тела, малым гестационным

возрастом, БЛД в настоящее время рассматривается как группа заболеваний с различными *патофизиологическими механизмами*. Выделяют классическую (старую) и новую формы БЛД.

В основе *классической формы БЛД*, описанной W. H. Northway, лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. На основании морфологических и рентгенологических сопоставлений W. H. Northway выделил четыре стадии развития БЛД (табл. 4).

Таблица 4

*Стадии бронхолегочной дисплазии [1, 2]*

Стадия БЛД	Возраст пациента	Характеристика патологических изменений	
		морфологическая	рентгенографическая
I	2—3-й день	РДС, острое повреждение легкого	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4—10-й день	Плоскоклеточная метаплазия мерцательного эпителия, некроз бронхиол, экссудативный бронхиолит, деструкция альвеолоцитов, эндотелиоцитов, интерстициальный отек, фиброз межальвеолярных перегородок	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10—20-й день	Продуктивный бронхиолит, бронхиолоэктазы, гипертрофия гладкомышечных клеток стенки бронхов и сосудов	Мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), мигрирующие ателектазы
IV	21—28-й день	Облитерирующий бронхиолит, зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы	Эмфизема, линейные лентообразные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

Макроскопически чередование участков эмфиземы и ателектазов с фиброзом создает картину типа «бульжной мостовой». Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхиолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, персистирующего интерстициального отека, интерстициального фиброза; при обострении заболевания бронхиальная обструкция усиливается за счет отека слизистой оболочки и гиперсекреции слизи.

Комбинированное воздействие первичного респираторного заболевания, агрессивной интенсивной терапии и системной воспалительной реакции на незрелые легкие недоношенного ребенка нарушает процесс формирования и роста альвеол. Происходит повреждение всех струк-

турных компонентов легкого. Некроз эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхолит и перибронхиальный фиброз. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование воздушных ловушек, развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопротивление дыхательных путей. У детей с БЛД снижен легочный комплайнс, нарушены вентиляционно-перфузионные соотношения. Функциональная остаточная емкость легких часто рано снижается в результате формирования ателектазов, но увеличивается на дальнейших стадиях БЛД в результате появления воздушных ловушек и гиперинфляции. Следствием данных изменений респираторной функции являются нарушенный газообмен, низкий дыхательный объем, увеличение частоты и работы дыхания, гипоксемия и гиперкапния. Сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия мышечного слоя стенки сосудов ведут к легочной гипертензии, легочному сердцу.

Генерализованная воспалительная реакция у детей с БЛД сопровождается повышением уровня свободных радикалов кислорода, воспалительных медиаторов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1-b, 6 и 8, фактора некроза опухоли-а) и под их влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов при определении их концентраций в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови. Активный протеолиз, осуществляемый ММП, приводит к распаду коллагена легочного интерстиция с последующим замещением его соединительной тканью, т. е. развитием пневмофиброза [3]. Гиперцитокинемия усугубляет развитие гипотрофии у детей с БЛД, лежит в основе специфической анемии, отличной от анемии недоношенных.

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания, широким внедрением заместительной терапии сурфактантом увеличилась выживаемость глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС. Это послужило основанием для выделения новой БЛД. **Новая форма БЛД** представляет паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в мешочках (саккулах). Основной причиной нарушения альвеоляризации у детей с новой формой БЛД является недоношенность. К факторам, ингибирующим альвеоляризацию, относятся волюмо- и баротравма (повреждение легких объемом и давлением в ходе ИВЛ), кислород (гипероксия или гипоксия), цитокины, ММП, пре- (хориоамнионит) и постнатальная инфекция, неадекватное питание, кортикостероиды, недоразвитие легочного микроциркуляторного русла [4]. В отличие от классической

формы БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при новой БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, фиброз выражен минимально (табл. 5).

Таблица 5

**Основные различия классической и новой форм БЛД [5]**

Этиология	Классическая (старая)	Новая
	Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»	Хориоамнионит, глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальное воспаление, фиброз легкого вследствие баро— и волюмотравмы	Недоразвитие легких, нарушение альвеоляризации и роста сосудов легкого, внутриутробное воспаление
Патоморфология	Чередование ателектазов с эмфизематозно расширенными участками, тяжелые повреждения респираторного эпителия (гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия), выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей, диффузная фибропролиферация, гипертензивное ремоделирование легочных артерий, снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая региональная гетерогенность болезни легких, редкое повреждение респираторного эпителия, небольшое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей, слабо выраженный фиброз межальвеолярных перегородок и перибронхиальных зон, число артерий уменьшено (дисморфизм); меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол
Гестационный возраст	Любой	Менее 32 недель, обычно 24—28 недель
Респираторная терапия	ИВЛ с «жесткими параметрами»	НСПАР, кислород в палатку или диффузно; ИВЛ не обязательно
РДС	Во всех случаях	Не обязательно
Терапия сурфактантом	Не проводилась	Проводилась
Тяжесть	Чаше тяжелая	Чаше легкая
БОС	Часто	Редко
Легочная гипертензия	Часто	Редко
Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями	Равномерное затенение («затуманенность»), негомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях — повышенная воздушность
Исходы	Клиническое выздоровление, эмфизема, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит	Не ясны

**Бронхолегочная дисплазия доношенных** развивается в редких случаях (не более 5% от всех больных с БЛД) при проведении в неонатальном периоде ИВЛ с высокими значениями среднего давления в дыхательных путях, часто после синдрома аспирация мекония, при нозокомиальной пневмонии или в случаях проведения ИВЛ в связи с хирургическими вмешательствами.

Бронхолегочная дисплазия, описанная первоначально как ятрогения у недоношенных детей, в настоящее время рассматривается как нозологически самостоятельный вариант **хронического обструктивного заболевания легких** у детей. Этому получены клинические и лабораторно-инструментальные доказательства, базирующиеся на результатах наблюдения детей с БЛД после периода новорожденности и взрослых, имевших БЛД в анамнезе (табл. 6).

Таблица 6

**Особенности патологического процесса в различные возрастные периоды у детей с БЛД**

Возраст	Признак	Авторы
До 1 года	Высокие концентрации в сыворотке крови интерлейкинов-1 $\beta$ и -12, повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора, изменение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионапероксидаза)	3, 6
До 2—3 лет	Высокая частота хронической дыхательной недостаточности и потенциально летальных бронхолитов, чаще RS-вирусной этиологии — обострений заболевания, отличных от обострений бронхиальной астмы, обструктивного бронхита у детей без БЛД	5—10
До 2—10 лет	Хроническое лимфоцитарно-нейтрофильное воспаление слизистой оболочки бронхов с повреждением эпителия	10, 11
До 10 лет	Колонизация респираторного тракта <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , грам-отрицательными условно-патогенными бактериями, <i>S. aureus</i>	10, 12, 13
До 5—18 лет	Снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности, повышение бронхиального сопротивления, остаточного объема легких, акустической работы дыхания, бронхиальная гиперреактивность	14—18
До 3—18 лет	Персистирующие изменения на рентгенограммах и КТ грудной клетки (гиперинфляция, нервномерность пневматизации, фиброз, буллы)	5, 10, 19, 20

## Литература

1. Aquino S. L., Schechter M. S., Chiles C. et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Roentgenol, 1999. P. 173 (4), 963—967.
2. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N. Engl. J. Med., 2007. P. 357, 1946—1955.



3. *Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F., Jr. et al.* Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.*, 2000. P. 137 (6), 865—870.
4. *Cherukupalli K., Larson J. E., Rotschild A. et al.* Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.*, 1996. P. 22, 215—221.
5. *Coalson J. J.* Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in neonatology*. 2003. P. 8, 73—81.
6. *Hakulinen A. L., Heinonen K., Lansimies E.* Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.*, 1990. P. 8, 226—32.
7. *Kevill K. A., Auten R. L., Schultz E. D.* New bronchopulmonary dysplasia and long-term airway dysfunction. *Neonatal Respir. Dis.*, 2007. № 17 (2). P. 1—8.
8. *Navas L., Wang E., de Carvalho V. et al.* Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. *J. Pediatr.*, 1992. P. 121, 348—353.
9. *Northway W. H., Moss R. B., Carlisle K. B. et al.* Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.*, 1990. P. 323, 1793—1799.
10. *Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.*, 1967. P. 276, 357—368.
11. *Simon A., Ammann R. A., Wilkesmann A. et al.* Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur. J. Pediatr.*, 2007. P. 166, 1273—1283.
12. *Давыдова И. В., Волков И. К., Лукина О. Ф.* Результаты катamnестического наблюдения детей с хроническими заболеваниями легких, получавших ИВЛ в неонатальном периоде: сб. трудов конгресса // XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. СПб., 2003. С. 32.
13. *Давыдова И. В., Яцык Г. В., Бершова Т. В. и др.* Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // Пульмонология. 2009. № 4. С. 80—84.
14. *Козарезов С. Н.* Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2010. С. 20.
15. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей // под ред. профессора Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.
16. *Самсонова М. И., Чойдонова О. Г., Николаева Л. Е.* Результаты бактериологических исследований при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей в РС (Я): сб. трудов конгресса // XIX На-

циональный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чу-чалина. М.: ДизайнПресс, 2009. С. 105.

17. *Старевская С. В.* Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. С. 21.

18. *Старостина Л. С.* Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 21.

19. *Холодок Г. Н., Алексеева И. Н., Морозова Н. В. и др.* Биоценоз дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях у детей в Хабаровском крае. Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. Приложение № 1. С. 573—574.

20. *Цыгина Е. Н., Давыдова И. В., Кустова О. В. и др.* Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей. Медицинская визуализация. 2008. С. 2, 116—121.

#### 4. Эпидемиология

Данные о *частоте* БЛД значительно различаются в разных странах мира и в разных центрах. На показатель заболеваемости влияют используемые критерии диагноза (кислородозависимость в 28 суток жизни или 36 недель ПКВ), показатель смертности недоношенных новорожденных, исследуемая популяция, уровень технического оснащения и интенсивность работы стационара. В среднем, по данным разных центров, БЛД на современном этапе развивается у 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ. В Германии ежегодно рождаются 1300 детей с БЛД (больше, чем с врожденной пневмонией) [1], в США — 10 000—12 000, что составляет 20% рождающихся ежегодно в этой стране 60 000 детей с ЭНМТ и очень низкой МТ (ОНМТ) [2]. По данным, полученным в Германии, из 8059 недоношенных детей с ГВ менее 32 недель, после 28-го дня жизни 29% получали дополнительный кислород [3]. В Великобритании среди детей с ГВ менее 26 недель, родившихся в 1994 г., частота БЛД, оцененной по критерию кислородозависимости в 36 недель ПКВ, составила 50% [4]. По данным исследования, проведенного в Японии, включавшего 2145 детей с ОНМТ, рожденных в 2003 г. и наблюдавшихся в 37 перинатальных центрах, из которых 56% пациентам потребовалась интубация и ИВЛ после рождения, а 90% — кислородотерапия, БЛД наблюдалась у 28—33% детей [5]. В исследовании, проведенном в Финляндии, БЛД была зарегистрирована у 39% из 211 детей с ЭНМТ [6]. Данные о частоте БЛД в целом по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют, имеющиеся сведения касаются частоты заболевания в отдельных центрах различных регионов в разных популяциях детей (табл. 7).

**Частота БЛД по данным отечественных исследований**

Город/центр	Годы	Популяция	Частота БЛД, %	Источник
Москва	1999—2001	324 глубоко недоношенных детей (с МТ при рождении менее 1500 г)	10,2—15,5	[7]
Москва, ГБ № 8	2003—2008	2077 детей в ОРИТ новорожденных	21,1	[8]
Москва, НЦЗД РАМН	2006—2008	447 недоношенных детей в отделении выхаживания	11,4	[9]
Омск	1997—2001	665 пациентов в ОРИТ новорожденных	26,2	[10]
Санкт-Петербург, ДГБ № 17	2000—2002	111 детей с ОНМТ при рождении и ГВ менее 32 недель	19	[11]
Иваново, НИИ материнства и детства	1993—2004	87 детей с ЭНМТ	2,3	[12]
	2008—2009	77 детей с ЭНМТ	15,6	[13]
Самара	2005	36 недоношенных детей, ГВ 28—34 недели	5,5	[14]
	2010	70 детей с РДС в отделении выхаживания недоношенных детей	12,9	[15]
Челябинск	2000—2007	1750 новорожденных, находившихся на ИВЛ	2,3	[16]
Астрахань	2008	30 детей с ЭНМТ	15	[17]
Уфа	2008	79 детей с ОНМТ и ЭНМТ	13,9	[18]
	2011	101 ребенок с ОНМТ и ЭНМТ	22,1	[19]
Красноярск, ГКБ № 1	2010	40 детей с ЭНМТ	15	[20]
Орел, ДОКБ	2010	40 детей с ЭНМТ и ОНМТ	12,5	[21]

В целом показатели частоты диагностики БЛД за рубежом существенно превышают отечественные, что может свидетельствовать о гиподиагностике заболевания в нашей стране.

Частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе при рождении. В настоящее время БЛД встречается в основном у детей менее 32 недель гестации. В США у детей с весом при рождении 501—750 г, по результатам различных исследований, БЛД отмечается в 35—67%, а у детей с массой тела 1251—1500 г при рождении в 1—3,6% случаев [22, 23].

Показатель *заболеваемости* БЛД у детей Санкт-Петербурга и Ленинградской области (в исследование было включено 3024 ребенка) составил 0,13% в Санкт-Петербурге и 0,13% в Ленинградской области [24].

С развитием технологий выхаживания и респираторной терапии недоношенных детей отмечается рост частоты БЛД одновременно со снижением смертности среди детей с массой менее 1000 г и гестационным возрастом менее 30 недель. Повышение выживаемости младенцев с очень низким весом при рождении затрагивает не только «количество»,

но также и «качество» хронической болезни легких. С расширением возможностей терапии возрастает уровень новой БЛД, в то время как частота старой БЛД снижается. В настоящее время частота классической БЛД в структуре БЛД недоношенных составляет 85%, в то время как новая форма заболевания регистрируется у 15% больных [8].

Современные исследования демонстрируют значительное снижение *смертности* у детей с БЛД, составляющей 4,1% у детей первых трех месяцев жизни и 1,2—2,6% — в грудном возрасте [8, 25, 26]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолит (обострение БЛД).

Факторы неблагоприятного прогноза при БЛД [27]:

- задержка внутриутробного развития;
- продолжительная ИВЛ, в частности более 6 месяцев;
- ВЖК;
- легочная гипертензия;
- необходимость дотации кислорода в возрасте старше года.

## Литература

1. *Wauer R. R.* Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen // In: *Ganten D., Ruckpaul K., Wauer R. R.* (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005. P. 72.
2. *Baraldi E, Filippone M.* Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.*, 2007. P. 357, 1946—1955.
3. *Thomas W, Speer C. O.* Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2005. P. 153, 211—219.
4. *Rennie J. M, Robertson N. R. S.* Chronic lung disease // In: *A Manual of Neonatal Intensive Care.* Oxford University Press, 2002. Ch. 12. P. 204—214.
5. *Kusuda S.* Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics.*, 2006. P. 118, 1130—1138.
6. *Tommiska V., Heinonen K., Kero P., et al.* A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996—1997. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2003. P. 88, F29.
7. *Демьянова Т. Г., Григорьянц Л. Я., Авдеева Т. Г. и др.* Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006. С. 148.
8. *Овсянников Д. Ю.* Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
9. *Давыдова И. В.* Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
10. *Смагин А. Ю.* Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2004.

11. *Шабалов Н. П.* Неонатология. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 608.
12. *Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Проценко Е. В.* Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново: Иваново, 2005. С. 384.
13. *Межинский С. С., Шилова Н. А., Чаша Т. В. и др.* Клиническая характеристика детей с бронхолегочной дисплазией.: Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине. М., 2011. С. 113.
14. *Кольцова Н. С., Захарова Л. И., Чикина Л. В.* Формирование здоровья недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. Приложение 1. С. 243.
15. *Жирнов В. А., Ружейникова И. В., Шугуров Д. А.* Синдром дыхательных расстройств как фактор высокого риска развития бронхолегочной патологии у детей: сб. материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2011. С. 288.
16. *Романенко В. А., Романенко К. В., Аверин А. П. и др.* Оценка встречаемости синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии при проведении искусственной вентиляции легких // Вопросы практической педиатрии. 2008. № 3 (5). С. 46.
17. *Лебедева О. В., Нурғалиев Р. И., Колмакова А. В. и др.* Особенности течения периода новорожденности у детей с экстремально низкой массой тела: сб. материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2008. С. 192.
18. *Ахмадеева Э. Н., Крывкина Н. Н., Брюханова О. А.* Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром // Вестник РГМУ. 2008. № 63 (4). С. 11—12.
19. *Панов П. В., Ахмадеева Э. Н., Байков Д. Э., Панова Л. Д.* Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей: сб. тр. XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. Уфа, 2011. С. 120—121.
20. *Стельмашук Т. В., Матыскина Н. В., Белкина А. В., Леонова И. В.* Анализ перинатальной патологии недоношенных с экстремально низкой массой тела // Вопросы практической педиатрии. 2010. № 5. Приложение 1. С. 79.
21. *Воеводина Е. В., Зубцова Т. И., Костычева Н. В.* Течение неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела: Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2010. С. 184.
22. *Hack M., Horbar J. D., Malloy M. H., et al.* Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. Pediatrics., 1991. № 87. P. 587—597.
23. *Bancalari E., Claire N., Sosenko I. R. S.* Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin. Neonatol., 2003. P. 8, 63—71.

24. Голобородько М. М. Распространенность и факторы риска формирования болезней мелких бронхов у детей на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дисс. ... к. м. н. СПб., 2009. С. 20.

25. Palta M., Sadek M., Barnet J. H., et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants. Newborn Lung Project. J Pediatr., 1998. С. 132, 57.

26. Tommiska V., Heinonen K., Kero P., et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996—1997. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 2003. P. 88, F29.

27. Столл Б. Дж., Клигман Р. М. Поражения дыхательных путей // в кн.: Берман Р. Э., Клигман Р. М., Джонсон Х. Б. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 371—99.

## **5. Эффективность профилактических и терапевтических вмешательств. Система оказания медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией**

Превентивные стратегии в отношении БЛД нацелены на предотвращение или минимизацию повреждения легких и стимуляцию их роста. Фармакологические воздействия при БЛД направлены на:

- минимизацию повреждения легких;
- предупреждение гипоксемии;
- предупреждение легочной гипертензии;
- купирование интерстициального отека, воспаления, бронхиальной обструкции;
- поддержание роста и стимуляцию репарации легких [1, 2].

Бронхолегочная дисплазия является крайне трудно поддающимся лечению заболеванием. Значительная часть применяемых терапевтических и профилактических стратегий у детей с БЛД в большой степени основывается на экстраполировании данных о патофизиологии этого заболевания (табл. 8).

*Таблица 8*

### ***Патофизиологические механизмы развития БЛД, терапевтические и профилактические стратегии [3]***

<b>Механизмы развития БЛД</b>	<b>Профилактические и терапевтические вмешательства</b>
Недоразвитие легкого, недостаточное питание и повышенная энергетическая потребность РДС, недостаточность сурфактанта Гипоксия Волюмотравма, баротравма легких	Усиленное питание Заместительная терапия сурфактантом Кислород, гемотрансфузии Адекватные техники вентиляции

Открытый артериальный проток (ОАП) Оксидантный стресс Бактериальная инфекция Воспаление Задержка жидкости и отек легких Легочная гипертензия Бронхиальная обструкция Метаплазия эпителия Респираторно-синцитиальная вирусная (RSV) инфекция	Закрытие ОАП Супероксиддисмутаза Антибиотики Глюкокортикостероиды, кромоны Диуретики Кислород, оксид азота Бронхолитики Витамин А Моноклональные антитела к RSV-паливизумаб (Синагис)
---	---

В настоящее время все большее внедрение получают клинические рекомендации, основанные не на патофизиологических представлениях о заболевании, а на методологии доказательной медицины, прежде всего на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности терапевтических и профилактических вмешательств, применяемых у пациентов с БЛД, позволяют подразделить вмешательства на две группы (табл. 9).

Таблица 9

**Терапевтические и профилактические стратегии при БЛД с позиций медицины, основанной на доказательствах**

Снижают частоту развития БЛД	Не снижают частоту развития БЛД
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Раннее профилактическое введение сурфактанта;</li> <li>— кислородотерапия для поддержания <math>\text{SaO}_2</math> 92—95% (для детей с легочной гипертензией — 94—96%);</li> <li>— кофеин;</li> <li>— системные стероиды;</li> <li>— витамин А</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Пациент-триггерная вентиляция;</li> <li>— высокочастотная струйная вентиляция;</li> <li>— постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры;</li> <li>— диуретики;</li> <li>— бронхолитики;</li> <li>— ингаляционные глюкокортикостероиды;</li> <li>— антенатальное применение стероидов; рилизинг-фактора тиреотропного гормона;</li> <li>— лечебное применение сурфактанта;</li> <li>— NO;</li> <li>— полиненасыщенные жирные кислоты;</li> <li>— супероксиддисмутаза;</li> <li>— усиленное питание;</li> <li>— ограничение жидкости;</li> <li>— медикаментозное или хирургическое закрытие ОАП;</li> <li>— кромоны</li> </ul>

В организации медицинской помощи пациентам, страдающим БЛД, с практической точки зрения можно выделить четыре самостоятельных этапа:

- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных;
- второй этап выхаживания;
- амбулаторный этап;

— стационар (при развитии обострений заболевания) [3]. Медицинскую помощь больным БЛД на всех указанных этапах оказывают разные специалисты.

Во время пребывания ребенка в **ОРИТ** новорожденных на стадии формирования болезни чрезвычайно важно применение профилактических и терапевтических стратегий, доказательно снижающих частоту и тяжесть БЛД или обладающих клиническими преимуществами в виде сокращения длительности ИВЛ и кислородозависимости.

Перевод ребенка с БЛД на **второй этап выхаживания** осуществляется после ликвидации критических состояний, прекращения ИВЛ. Основу медицинской помощи на данном этапе составляет постепенное отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови. Проводится постепенная отмена лекарственной терапии в связи с БЛД.

**Амбулаторный этап.** Согласно Порядку оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля лечение и наблюдение больных с БЛД и БЛД в анамнезе осуществляют врачи терапевты участковые, врачи педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) с учетом рекомендаций врачей-пульмонологов [5]. На участкового педиатра возлагаются постоянное наблюдение за ребенком во все периоды заболевания, контроль массо-ростовых показателей, определение показаний для госпитализации при обострении заболевания.

Ребенок с БЛД на амбулаторном этапе регулярно наблюдается детским пульмонологом (возможно в детском пульмонологическом центре). Врач пульмонолог определяет индивидуальную тактику ведения и терапии.

По данным, полученным в г. Москве, 4,8% детей с БЛД проживают в **домах ребенка**. Это диктует важность взаимодействия детской пульмонологической службы с данными учреждениями с целью обеспечения медицинской помощью детей-сирот.

Госпитализация больных БЛД для лечения обострения, коррекции сопутствующих заболеваний и углубленного обследования осуществляется в специализированные **пульмонологические отделения** многопрофильных детских городских, районных, областных, краевых, республиканских больниц. Оказание медицинской помощи на данном этапе предусматривает комплексное обследование, включающее современные методы имидж— и функциональной диагностики для установления исходов заболевания, а также для проведение дифференциальной диагностики с другими хроническими заболеваниями легких (БА, муковисцидоз, врожденные пороки развития легких).

## Литература

1. *Rush M. G., Hasinski T. A.* Current therapy bronchopulmonary dysplasia // Clin. Perinat. 1992. № 19 (3). P. 563—590.
2. *Гребенников В. А., Ионов О. И., Мостовой А. В., Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н.* Дыхательные расстройства // в кн.: Неонатология. Наци-



ональное руководство / под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 246—292.

3. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.

4. *Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E.* Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts // Eur. Respir. Mon., 2006. № 37. P. 217—233.

5. Порядок оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля: Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 апреля 2010 г. № 222н.

## **6. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на этапе формирования болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных**

### **6.1. Клиническая картина**

*Анамнез.* В анамнезе у большинства больных с классической формой БЛД имеются указания на проведение ИВЛ с «жесткими режимами».

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 10—14-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика; у части пациентов развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния.

У некоторых пациентов регистрируется *атипичное* течение заболевания, более легкое, чем у детей с классической БЛД. Эта группа состоит из младенцев, родившихся более зрелыми и с большей массой тела по сравнению с детьми с классической формой БЛД. Такие дети либо вообще не имеют поражения легких, либо имеют минимальное их повреждение и после разрешения РДС в течение нескольких суток обходятся без дополнительного кислорода, но позднее они становятся кислородозависимыми [1].

ИВЛ — не обязательное условие для развития заболевания. Его новая форма может развиваться у детей, которым проводилась респираторная терапия с помощью НСРАР.

*Объективное исследование.* Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. После системного введения глюкокортикостероидов возможно развитие кушингоидного синдрома.

Грудная клетка вздута, характерны тахипноэ до 80—100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, симптом «качелей» (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), затрудненный удлинненный выдох. Кормление является большой нагрузкой для этих детей и часто

сопровождается эпизодами снижения оксигенации, срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности.

Перкуторный звук — чаще коробочный, реже выявляется притупление перкуторного звука. Перкуссия грудной клетки не проводится детям с ОНМТ и ЭНМТ в связи с риском интракраниальных кровоизлияний.

Для аускультативной картины БЛД чрезвычайно типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности. К проявлениям БОС у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислорода, клинически сопровождающиеся свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У части пациентов с БЛД возможен стридор.

При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, тахикардия, ритм галопа, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением БОС.

## **6.2. Диагностическая программа**

**Рентгенография органов грудной клетки.** Диагноз БЛД — клиничко-рентгенографический. Различные рентгенографические шкалы БЛД было предложено использовать для предсказания течения болезни и ответа на терапию.

Оригинальная *шкала W. Northway (1967)* основана на сопоставлении рентгенологических находок с морфологическими изменениями легочной ткани [2, 3], подтверждающимися современными исследованиями (табл. 4). Типичные для классической БЛД рентгенологические изменения, включающие чередование вздутий (булл) с лентообразными уплотнениями, придающими легочному рисунку сетчатый характер, появляются только на третьей неделе жизни. При современном течении БЛД продолжительность данных стадий увеличивается. В то же время возможно развитие БЛД с минимальными рентгенографическими изменениями, не сопоставимыми с выше описанными. Так, у ряда пациентов отмечается лишь неоднородность легочного рисунка с участками, характерными для фиброза (длительное сохранение субсегментарных ателектазов) на фоне вздутия. Ателектазы (долевые, сегментарные, субсегментарные) у детей с БЛД имеют мигрирующий характер, преимущественно локализуясь в верхних долях, чаще справа. У части пациентов ателектазы персистируют длительное время после неонатального периода.

**Шкала тяжести БЛД D. K. Edwards (1979)** положена в основу оценки тяжести БЛД новой отечественной Классификации БЛД (см. табл. 1). Данная шкала оценивает основные рентгенографические признаки заболевания по 10-балльной шкале, причем максимальная оценка (10 баллов) ассоциируется с тяжелой БЛД (табл. 10). Выявление гиперинфляции или интерстициального отека на рентгенограммах, оцененных с помощью данной шкалы, коррелирует с развитием бронхиальной обструкции в дальнейшем.

Таблица 10

**Рентгенографическая оценка тяжести БЛД [4]**

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Гиперинфляция	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 — 16,5 и более, диафрагма в боковой проекции плоская или вогнутая)
Повышение прозрачности легочной ткани	Не определяется	Локальные участки	Распространенное повышение прозрачности, буллы
Фиброз / интерстициальные изменения	Не определяются	Несколько линейных затемнений, подчеркнутость интерстиция	Много патологических линий, плотные фиброзные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения	Нет	Может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия, гипертрофия правого желудочка или расширение ствола легочной артерии
Субъективно	Легкая	Средняя	Тяжелая

**Новая простая шкала A. Greenough (1999)** позволяет дифференцировать детей, зависимых и независимых от кислорода в 36 недель ПКВ [5], предсказать рецидив респираторных симптомов в 6 месяцев скоррегированного возраста (табл. 11).

Таблица 11

**Простая рентгенологическая шкала оценки БЛД [5]**

Признаки	0	1	2	3	4
Вздутие*	< 14	14—16	> 16		
Фиброз / интерстициальные изменения**	Нет	1 зона	2 зоны	3 зоны	4 зоны
Кистозные элементы***	Нет	Маленькие	Множественные / большие		

\* Число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально.

\*\* Фокальные области линейной или узловой плотности в пределах зоны ( $\frac{1}{2}$  легкого с каждой стороны).

\*\*\* Прозрачные интрапаренхиматозные поражения с четким контуром.

Использование шкалы, в которой оценивались снижение прозрачности и гиперинфляция/эмфизема, показало, что данные рентгенографические проявления могут быть предикторами ответа детей на терапию дексаметазоном. У 80% пациентов, ответивших на терапию дексаметазоном, имелось снижение прозрачности на рентгенограммах, в то время как младенцы с эмфиземой и со смешанными рентгенографическими изменениями (эмфизема + консолидация легочной ткани) не отвечали на данную терапию [6].

Рентгенографические изменения, по данным *I. Hyde (1989)*, у детей с БЛД часто накладываются на явления ИЭЛ, постепенно сливаясь с одним из двух типов изменений, которые являются прогностически значимыми в 28 дней жизни: I тип — гомогенное затемнение без грубой сетчатости, II тип — грубая сетчатость и линейные уплотнения с мелкими полупрозрачными кистами. Прогностически более благоприятным считается I тип [7].

Рентгенографические изменения у детей с новой БЛД представлены в тяжелых случаях повышенной воздушностью и негомогенностью легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, распространяющимися к периферии, и лишь равномерным затемнением («затуманенностью») в легких случаях [8].

Рентгенологическое исследование рекомендуется проводить детям с БЛД в ОРИТ новорожденных не реже 1—2 раз в месяц, при ухудшении состояния, подозрении на развитие пневмонии, синдромов «утечки воздуха» — чаще.

При проведении *компьютерной томографии* (КТ) органов грудной клетки, позволяющей детализировать изменения в легких, для оценки рентгенограмм и компьютерных томограмм используется специальная шкала (табл. 12).

Таблица 12

**Рентгенографическая шкала оценки степени тяжести БЛД у детей [9]**

Признаки	Баллы		
	0—1	2	3
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям легких	Обеднен, не деформирован	Обеднен, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднен на периферии, деформирован

Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы, бронхоэктазы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Легкое — 1—5 баллов	Среднетяжелое — 6—10 баллов	Тяжелое — 11—15 баллов

**Анализ крови.** Характеризуется такими специфическими изменениями, как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Анемия при БЛД сопровождается дефицитом эритропоэтина, характеризуется как нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, что отличает ее от вторичной анемии при хронических заболеваниях и анемии недоношенных [10]. Детям с БЛД в ОРИТ следует исследовать общий клинический анализ крови 2—3 раза в неделю.

Изменения в **биохимическом анализе крови** включают гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, ацидоз (возможные осложнения терапии диуретиками), повышение азота мочевины, креатинина (результат ограничения введения жидкости).

**Кислотно-основное состояние** исследуется в спокойном состоянии, так как у кислородозависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды десатурации и гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме. Если ребенок с БЛД плакал во время забора крови, результаты невозможно интерпретировать, так как в этом случае у детей с БЛД очень быстро и резко нарастает гипоксемия. Кроме того, если определение рН и  $\text{PaCO}_2$  возможно и при исследовании капиллярной крови, то определение  $\text{PaO}_2$  в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения. Идеальным для мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия.

При подозрении на **инфекционный процесс** бактериальной этиологии проводится определение CRP, прокальцитониновый тест. Посевы аспирата рекомендуется брать еженедельно у детей, находящихся на ИВЛ. Обследования на внутриклеточные патогены (уреаплазма, микоплаз-

ма, хламидия, цитомегаловирус) проводятся с учетом инфекционного анамнеза матери и данных клинической картины.

*ЭКГ* позволяет выявить перегрузку, гипертрофию отделов сердца, высокий зубец R при легочной гипертензии.

*Эхо-КГ* проводится с определением давления в легочной артерии и кровотока через ОАП.

Важен контроль *системного артериального давления*.

### **6.3. Терапия и профилактика**

*Первичная реанимация.* Необходимо помнить, что ручная вентиляция легких при рождении даже после нескольких глубоких вдохов приводит к серьезному повреждению легкого, вызывает развитие нейтрофильной инфильтрации, снижает эффект последующей сурфактантной терапии и предрасполагает к последующей волюмотравме при ИВЛ. Вот почему так важно строгое соблюдение протокола первичной реанимации глубоко недоношенных детей в родильном зале (предотвращение теплопотерь при помощи пластиковых мешков, поддержка самостоятельного дыхания с помощью СРАР через биназальные канюли, при необходимости — щадящая ИВЛ с использованием минимальных концентраций дополнительного кислорода) [11].

*Сурфактант.* Препараты экзогенного сурфактанта у новорожденных с РДС обладают «острыми» (улучшение оксигенации, оптимизация механики дыхания), среднесрочными (уменьшение частоты интерстициальной эмфиземы легких, пневмоторакса и продолжительности ИВЛ) и долгосрочными (увеличение выживаемости, уменьшение частоты и тяжести БЛД, развитие новой формы БЛД) эффектами. Терапия сурфактантом тяжелого РДС у детей, родившихся ранее 32-й недели беременности, наиболее эффективна, если ее проводить как можно раньше после момента появления признаков заболевания. Профилактическое (до реализации клинических признаков РДС) и раннее терапевтическое (в первые 20 минут после появления признаков РДС) введение сурфактанта показано всем недоношенным детям, родившимся ранее 27-й недели беременности; новорожденным, родившимся на 27—29-й неделях беременности, матери которых не получили курс антенатальной профилактики РДС глюкокортикоидными препаратами; новорожденным гестационного возраста 27—31-й недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания при проведении СРАР. Для предупреждения однократного введения сурфактанта следует уделять дополнительное внимание верификации правильного положения интубационной трубки (выше бифуркации трахеи). После введения сурфактанта следует избегать гипероксии, так как она повышает риск развития ВЖК. С этой целью под контролем пульсоксиметрии должно быть произведено соответствующее снижение  $FiO_2$ , обеспечивающее поддержание  $SaO_2$  на уровне 88—92% [11].

Наиболее часто используемым препаратом экзогенного сурфактанта в неонатологии (86% пациентов) является Порактант альфа (Куросурф). Согласно Европейскому консенсусу по тактике ведения РДС у недоношенных новорожденных детей (пересмотра 2010 г.), порактант-альфа в начальной дозе 200 мг/кг более эффективен, чем 100 мг/кг порактанта-альфа или берактанта для лечения среднетяжелого и тяжелого РДС [12].

**Респираторная поддержка.** Ранний назальный СРАР используется в родильном зале у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при наличии регулярного спонтанного дыхания (в том числе стонущего, сопровождающегося втяжением уступчивых мест) и ЧСС > 100 уд./мин. НСРАР в родильном зале проводится при помощи би-назальных канюль или назальной маски (РЕЕР + 4–5 см H<sub>2</sub>O; FiO<sub>2</sub> 0,21) и вытесняет традиционную тактику, т. е. интубацию и проведение ИВЛ при развитии дыхательных нарушений. До сих пор дискутируется вопрос о необходимости профилактического введения сурфактанта детям с ОНМТ и ЭНМТ при использовании СРАР в родильном зале, поскольку последний сам по себе профилактирует развитие РДС [11]. Раннее и агрессивное использование НСРАР может резко уменьшить потребность в вентиляции под положительным давлением и экзогенном сурфактанте либо облегчить уход от вентиляции, снизить тяжесть БЛД, а также частоту повторных интубаций.

При проведении респираторной терапии давление в аппарате ИВЛ и концентрацию кислорода в подаваемом воздухе рекомендуется максимально уменьшить, при этом очень важно не допустить развития гипоксемии, поскольку низкое PaO<sub>2</sub> способствует спазму сосудов легких и развитию легочной гипертензии. Приемлемые значения — рН 7,25–7,40, PaCO<sub>2</sub> 45–55 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 55–70 мм рт. ст. по данным исследования артериальной крови. При условии стабильных показателей рН, PaO<sub>2</sub> и витальных функций допустимым является значение PaCO<sub>2</sub> в пределах 60–70 мм рт. ст. Температура вдыхаемого газа должна быть в пределах 36,5–37,5°C, он должен быть достаточно увлажнен, должны сводиться к минимуму колебания температур. Используется минимальное (насколько это возможно) PIP под контролем дыхательного объема (4–6 мл/кг). Вместе с тем высокий уровень РЕЕР может помочь в поддержании у альвеол постоянного объема. При отсутствии противопоказаний к экстубации следует как можно быстрее переводить детей с ИВЛ на неинвазивную респираторную поддержку.

#### Кислород

- В остром периоде РДС рассматривается как повреждающий фактор.
- В стадии сформировавшейся БЛД — основной элемент терапии.
- Необходимо поддерживать SpO<sub>2</sub> в пределах 88–92% в острой фазе течения дыхательных расстройств.
- SaO<sub>2</sub> не менее 90% (90–95%) в стадии формирующейся или сформировавшейся БЛД

В идеале уровень  $\text{PaO}_2$  должен поддерживаться в пределах от 55 до 70 мм рт. ст. у детей с БЛД. Уровень  $\text{PaO}_2$  должен оцениваться при исследовании артериальной крови. Обычно  $\text{SaO}_2$  в пределах от 90 до 95% гарантирует уровень  $\text{PaO}_2 < 100$  мм рт. ст. Положение на животе может увеличить  $\text{SaO}_2$  и снизить частоту эпизодов гипоксемии. Вместе с тем гипероксия может ухудшить исход БЛД и увеличить риск ретинопатии недоношенных (РН). У детей с БЛД рекомендуется поддерживать уровень  $\text{SaO}_2$  92—95%, а для детей с легочной гипертензией — 94—96%.

**Уход.** Для профилактики отдаленных нейросенсорных, когнитивных и поведенческих нарушений у детей с ЭНМТ на ранних этапах выхаживания важна реализация профилактических мероприятий развивающего ухода в ОРИТ новорожденных [13]. Интеркуррентные вирусные инфекции, в особенности RSV-бронхиолит, представляют большую опасность для детей с БЛД. Рекомендуется защищать детей с БЛД от контактов с медперсоналом, имеющим респираторную инфекцию.

**Адекватная нутритивная поддержка.** Питание играет важную роль в развитии и созревании легких. Агрессивное парентеральное питание (питание с форсированной дотацией нутриентов) и раннее начало энтерального питания важно для детей с ОНМТ и ЭНМТ. В идеале питание должно начинаться с первого дня жизни в соответствии с потребностью в жидкости, белках и энергии. Так как энтеральное питание часто задерживается у таких детей из-за незрелости желудочно-кишечного тракта, то парентеральное питание с дотацией белков и липидов должно быть начато как можно скорее после рождения и должно быть продолжено до тех пор, пока ежедневный пероральный объем не достигнет по меньшей мере 130 мл/кг. При проведении парентерального питания следует использовать только адаптированные аминокислоты (аминовен инфант), вместе с жировой эмульсией (липовенос, интралипид) целесообразно введение комбинированных поливитаминных препаратов (виталипид детский, солувит Н), особенно если полное парентеральное питание затягивается более чем на одну неделю. Для энтерального питания *при возможности следует использовать только сцеженное грудное молоко*. В грудном молоке содержится инозитол, шестиуглеродный спирт, входящий в состав фосфолипидов и мембран клеток в свободном виде. Высокие его концентрации в грудном молоке являются основой для роста клетки, улучшения созревания фосфолипидов сурфактанта. Обогащение молока фортификаторами компенсирует недостаток белков и минералов (кальций и фосфор, цинк, медь). Если объем жидкости необходимо ограничить (риск ОАП, отека легких), то парентеральные жиры, такие как среднецепочечные триглицериды и полимеры глюкозы, могут помочь в достижении адекватного роста ребенка. Роль отдельных питательных веществ (витамин Е, селен, глютамин и т. д., за исключением витамина А) до сих пор изучается. Важно для профилактики БЛД избегать гипергликемии.



В настоящее время рекомендуется у детей с БЛД обеспечивать темпы роста повышенной калорийностью питания и достаточным содержанием в нем белка (140—150 ккал/кг/сут, 24—30 дополнительных ккал на 30 мл смеси, 3—3,5 г/кг белка/сут). Вместе с тем, по данным метанализа, проведенного неонатальной группой Cochrane (2006), преимуществ повышенного калоража (более 135 ккал/кг/сут) по сравнению со стандартным (98—135 ккал/кг/сут) для профилактики БЛД не выявлено. Рекомендуется вводить до 4 г/кг жиров в/в и до 5—6 г/кг сутки с учетом энтерального кормления, и при условии что сывороточные триглицериды в норме. При необходимости искусственного вскармливания недоношенных детей с БЛД целесообразно использовать только специализированные смеси для недоношенных (с повышенным содержанием белка, обеспечивающие высокую калорийность малым объемом). В связи с тем что сухие порошкообразные смеси не стерильны, не рекомендуется использование порошкообразных смесей в интенсивной терапии новорожденных, за исключением случаев когда альтернативные варианты недоступны. На сегодняшний день единственной жидкой смесью для недоношенных детей является Симилак особая забота (SIMILAC Special Care). О достаточной калорийности питания можно судить по прибавке массы тела: 10—30 г/сут (до 1%).

В случаях низкой толерантности недоношенного ребенка к специализированной пре-смеси (Симилак особый уход, Пренутрилон 0, Фрисопре и др.) или выраженной незрелости ребенка кормление начинают смесями на основе высоко гидролизованного сывоточного белка со среднепечочными триглицеридами и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (Нутрилон Пепти ТСЦ, Фрисопеп и др.). Однако применение данных смесей не должно быть длительным, возможно одновременное их использование со специализированными смесями для недоношенных детей с постепенным переходом к использованию последних в полном объеме.

**Системные кортикостероиды.** Согласно заключению Комитета плода и новорожденного Американской академии педиатрии [14], рутинное использование парентерального дексаметазона для профилактики или лечения БЛД у детей с ОНМТ не рекомендуется, особенно в первые две недели жизни. Применение кортикостероидов должно быть исключительно ситуационным, т. е. у детей, требующих максимальной вентиляционной и кислородной поддержки. В этих случаях родители должны быть информированы о возможных последствиях и выразить согласие на лечение. Современные ограничения использования дексаметазона связаны с установленным риском ранних и поздних осложнений данной терапии. К ранним осложнениям относятся повышение частоты нозокомиальных инфекций, в том числе кандидозов, перфораций и кровотечений желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, гипергликемий, гипертрофической кардиомиопатии; от-

мечаются также задержка роста и увеличения окружности головы, транзиторная супрессия функции надпочечников. Отдаленные осложнения включают снижение объема серого вещества головного мозга на 35%, повышение частоты детского церебрального паралича и ухудшение психомоторного развития с увеличением количества детей с низким IQ, случаев слепоты. Токсичность наиболее выражена при назначении дексаметазона в первые 96 часов жизни. Таким образом, основная идея современных рекомендаций — начало терапии не ранее 10—14-го дня жизни, использование наименьших доз, минимальный по продолжительности курс. При развившейся БЛД или убедительных клинико-лабораторных данных о высоком риске БЛД (FiO<sub>2</sub> более 50—80%, необходимость высокого PIP, MAP более 7—10, рентгенологические данные, свидетельствующие о стойком отеке легких, гиперинфляции/эмфиземе), особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 недель, на 10—30-й день жизни при отсутствии инфекционного процесса, в особенности грибковой колонизации, назначают дексаметазон. Стартовая доза — 0,05—0,1 мг/кг/сут каждые 12 часов в течение 48 часов. Через 48 часов дозу уменьшают вдвое. Длительность курса — 7 дней. Нет подтверждения того, что такой короткий курс оказывает влияние на надпочечники. В то же время не подтверждается эффективность курса лечения дексаметазоном меньшей продолжительности. Терапия считается эффективной в случае экстабации или снижения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси более чем на 20%. Если нет ответа на терапию в течение 72 часов, стероиды отменяются. Возможность повторного курса обсуждается, и в случае если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса, но не следует назначать стероидную терапию у детей, не находящихся на вентиляции. Эффективна и безопасна также следующая схема назначения дексаметазона: 1—3-й день — 0,15 мг/кг/сут, 4—6-й день — 0,1 мг/кг/сут, 7—8-й день — 0,05 мг/кг/сут, 9—10-й день — 0,02 мг/кг/сут, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг.

Не следует назначать дексаметазон совместно с индометацином. Системные стероиды назначаются под контролем клинического и биохимического анализа крови, артериального давления, уровня глюкозы в крови, характера желудочного содержимого, Эхо-КГ. Назначение системной стероидной терапии не является основанием для рутинного назначения антибиотиков. Вместе с тем в связи с угрозой сепсиса если на момент назначения системных стероидов ребенок уже получает антибактериальную терапию, ее следует продолжить. До назначения дексаметазона рекомендуются микробиологические исследования (исходный уровень культур), определение уровня лейкоцитов и CRP.

Противопоказаниями к назначению системных стероидов и основанием для отмены являются текущая активная бактериальная / вирусная / грибковая инфекция с соответствующими маркерами системной воспа-

лительной реакции, любая стадия энтероколита, стойкая гипергликемия (более 8,6 ммоль/л, для детей с массой тела менее 2000 г — до 7 ммоль/л), гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта по заключению Эхо-КГ, стойкая артериальная гипертензия [11]. Альтернативными показаниями для назначения системных стероидов у больных БЛД могут быть надпочечниковая недостаточность, тяжелый постинтубационный ларинготрахеит. В последнем случае также могут использоваться ИКС.

**Ингаляционные кортикостероиды.** Ингаляции будесонида (пульмикорта) 500 мкг/сут через компрессионный небулайзер (при использовании ультразвуковых ингаляторов суспензия будесонида разрушается), беклометазона — по 100—150 мкг 2 раза в сутки через спейсер (аэроchамбер) могут проводиться в контур аппарата ИВЛ, через маску и в кислородную палатку. Обычно ИКС назначают на 3 дня — 2 недели, возможно дольше. Возможен переход с системных стероидов на ИКС. При одновременном назначении ингаляций бронхолитиков пульмикорт применяется отсроченно (через 10 минут после ингаляции вентолина, через 20 минут после ингаляции Беродуала). Редкие побочные эффекты ИКС включают кандидоз слизистых оболочек, афонию. После ингаляции пульмикорта необходима обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором, умывание).

**Диуретики.** В качестве показаний для назначения диуретиков у детей с БЛД рассматриваются клинические (ослабление дыхания, крепитация) и рентгенографические признаки интерстициального отека, усиление потребности в дополнительном кислороде, чрезмерная прибавка в массе, сердечная недостаточность. Фуросемид (лазикс) используется в дозе 0,5—1 мг/кг/сут парентерально или 2 мг/кг/сут внутрь в 1—3 введения в сутки. Длительная терапия диуретиками у детей с БЛД показана при рецидиве явлений интерстициального отека и подтвержденной клинической эффективности, для длительной диуретической терапии (до 2—2,5 месяцев); наиболее подходит сочетание гипотиазида (хлортиазида) по 2 мг/кг/сут и спиронолактона (верошпирона) 2—4 мг/кг/сут внутрь в два приема. С учетом данных о хронофармакологии спиронолактона предпочтительно его назначение во второй половине дня. Осложнениями диуретической терапии являются гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический алкалоз, гиперкальцеурия с развитием нефросклероза. В течение всего периода лечения диуретиками производят мониторинг водно-электролитного состояния, УЗИ почек, коррекцию выявленных нарушений.

У детей с риском формирования БЛД в сочетании с перинатальным поражением почек, когда необходимо ограничить использование препаратов с возможным нефротоксическим эффектом, возможно ингаляционное применение фуросемида. Из 8 крупномасштабных исследований вентиляторзависимых новорожденных в 5 был показан положительный,

но краткосрочный эффект селективного действия фуросемида по сравнению с системным, заключающийся в улучшении на 1—2 часа легочной функции без системного диуретического эффекта.

**Ингаляционные бронхолитики.** Ингаляционные бронхолитики включают  $\beta_2$ -агонисты, антихолинергетики или их комбинацию. Отечественное исследование эффективности ингаляционных бронхолитиков у новорожденных с БЛД показало положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и комплексного препарата беродуал (фенотерол + ипратропия бромид). После ингаляции регистрировали достоверное увеличение  $PaO_2$ , легочного комплайнса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхиальной обструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 минут после ингаляции). В целом комплексный препарат беродуал был несколько более эффективен. Кроме того, на фоне его применения наблюдалось снижение симптомов гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивалась тахикардия [15]. Ингаляционные бронхолитики следует назначать детям с БЛД с клиническими признаками БОС, а беродуал является препаратом выбора ингаляционной терапии БОС у новорожденных. У некоторых детей мускулатура бронхиол играет важную роль в поддержании проходимости бронхиол, поэтому применение бронходилататоров, включая метилксантины, делает течение заболевания более тяжелым. При использовании  $\beta_2$ -агонистов возможен дилатационный эффект на легочные сосуды и увеличение легочного кровотока, что будет усиливать перфузионно-вентиляционные несоответствия и гипоксемию. В связи с этим использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью. В табл. 13 представлены дозы лекарственных препаратов для ингаляционной терапии БЛД у новорожденных.

Таблица 13

**Лекарственные средства ингаляционной терапии у новорожденных для лечения и профилактики БЛД**

Группа	Препарат	Дозировка
$\beta_2$ -агонист	Сальбутамол, раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл	0,1—0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер
	Сальбутамол, дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 100 мкг	По 1 ингаляции каждые 6—8 часов в день через спейсер (аэроchамбер)
М-холинолитик	Ипратропия бромид (атровент), раствор для ингаляций 250 мкг/1мл	75—175 мкг каждые 6—8 часов через небулайзер
	Ипратропия бромид (атровент), дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 20 мкг	По 1 дозе каждые 6—8 часов через спейсер (аэроchамбер)

$\beta_2$ -агонист + М-холинолитик	Беродуал, раствор для ингаляций В 1 мл (20 капель) — фенотерола гидробромида 500 мкг, ипратропия бромида 250 мкг	50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела (1 капля на 1 кг) каждые 6—8 часов через небулайзер
	Беродуал Н, дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе — фенотерола гидробромида 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг	По 1 дозе каждые 6—8 часов через спейсер (аэроchамбер)
Ингаляционный глюкокортикостероид	Будесонид (пульмикорт), раствор для ингаляций Небулы по 2 мл, в 1 мл — 500 мкг или 250 мкг	500 мкг/сут в 1—2 введения через небулайзер
	Беклометазон, дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе — 50 мкг	По 1 дозе каждые 12 часов через спейсер (аэроchамбер)
	Флутиказон (фликсотид) дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе — 50 мкг	По 2 дозы каждые 12 часов через спейсер (аэроchамбер)

**Метилксантины.** Метилксантины, кроме бронходилатирующего эффекта, стимулируют дыхательный центр, обладают мягким диуретическим эффектом, улучшают сократимость скелетной мускулатуры и диафрагмы. Бронходилатирующее действие эуфиллина выражено слабее, чем при применении бронходилататоров, а побочные эффекты развиваются чаще. Эуфиллин содержит комбинацию теофиллина и этилендиамина, лучше растворим в воде и применяется для парентерального введения, теофиллин — для энтерального. Теофиллин назначается в поддерживающей дозе 1—3 мг/кг/сут каждые 8—12 часов, эуфиллин вводится в дозе 1,5—3 мг/кг/сут, максимально — до 6 мг/кг/сут, с интервалом введения 12 часов. При назначении теофиллина необходимо учитывать, что недоношенность и БЛД являются независимыми факторами снижения клиренса теофиллина. Бронхолитики, как системные, так и ингаляционные, имеют очевидное краткосрочное действие, но не доказан их положительный эффект при длительном применении у детей с БЛД. Показанием к введению бронхолитиков является *только наличие клинически значимого БОС*, введение бронходилататоров с целью предотвращения БЛД не показано.

**Кофеин**, согласно результатам современных исследований, является препаратом выбора при апноэ и БЛД у недоношенных детей. За счет стимуляции дыхательного центра кофеин уменьшает потребность в ИВЛ и опосредованно — вентилятор-ассоциированное повреждение легких, снижая частоту БЛД и продолжительность кислородозависимости, ускоряя экстубацию [16]. В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата; доступной является бензоат-натриевая соль кофеина, которую рекомендуется назначать из расчета 20 мг/кг —

нагрузочная доза — и 5 мг/кг — поддерживающая. Назначать кофеин следует всем новорожденным с массой тела менее 1250 г, находящимся на ИВЛ, как можно раньше, т. е. с первых суток жизни. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33—35 недель и отсутствии апноэ. Возможные побочные действия: тахикардия, тахипноэ, тремор, возбуждение, судороги, рвота.

**Антибиотикотерапия.** Системные и локальные воспалительные процессы играют важную роль в патогенезе БЛД. В связи с этим максимум усилий у детей из группы риска по БЛД должно быть направлено на предупреждение и лечение перинатальных и неонатальных инфекций. При подозрении на врожденную пневмонию с первых часов жизни назначаются антибиотики широкого спектра действия. В большинстве случаев эффективной является комбинация полусинтетических пенициллинов с амингликозидами второго поколения в стандартных дозах. Антибиотики следует отменить через 2—3 дня после отсутствия лабораторного подтверждения инфекции.

**Гемотрансфузии.** При решении вопроса о гемотрансфузии у детей с БЛД ориентируются на значения *гематокрита*: рекомендуется поддерживать гематокрит свыше 35%, если потребность в дополнительном кислороде свыше 35%.

**Перспектива «поздней» терапии сурфактантом.** Вторичный дефицит сурфактанта играет роль в развитии БЛД. У большинства младенцев, которые вентилировались в течение недели или более, развивался дефицит сурфактанта и белков сурфактанта В и С, что сопровождалось дыхательной недостаточностью. Поэтому позднее введение сурфактанта может улучшить механику дыхания и уменьшить баротравму, кислородную токсичность и воспалительные изменения, связанные с периодами ухудшения респираторной функции у недоношенных младенцев с развивающейся БЛД. Имеются данные об успешном применении сурфактанта с использованием небулайзера Aegoneb Pro у новорожденных, находящихся на ИВЛ более 7 суток с целью профилактики БЛД [17].

Амброксол эффективно предотвращает развитие респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей за счет индукции синтеза сурфактанта альвеоцитами 2-го типа (19,20). Раннее применение амброксола (в первые 5 дней жизни) с массой тела при рождении менее 1500 г положительно влияет на показатели функции легких (21).

В ряде исследований было показано, что профилактическое применение амброксола и бетаметазона у беременных с угрозой преждевременных родов для ускорения созревания легких плода для профилактики РДС у ребенка сопоставимы по клинической эффективности.

В табл. 14, 15 представлены терапевтические стратегии и алгоритм профилактики и терапии БЛД.

## Терапия БЛД

Стратегии	Формирующаяся БЛД (возраст — 2—4 недели)	Сформировавшаяся новая БЛД (возраст — более 4 недель)
Вентиляционная	<p>Снижение дыхательной поддержки (как можно раньше перевод на пСРАР)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перmissive гиперкапния PaCO<sub>2</sub> (45—55 mm Hg при pH &gt; 7,25)</li> <li>• Поддержание SpO<sub>2</sub>: 88—93%</li> </ul> <p>Если ребенок находится на ИВЛ (IMV):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— При возможности триггерная вентиляция (PTV)</li> <li>— Низкая частота циклов аппарата (25—40/мин)</li> <li>— РЕЕР (4—5 см H<sub>2</sub>O)</li> <li>— Ti (0,35—0,45 сек)</li> <li>— Низкий дыхательный объем (3—6 мл/кг)</li> <li>— Ранняя экстубация на пСРАР</li> </ul>	<p>Снижение дыхательной поддержки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перmissive гиперкапния PaCO<sub>2</sub> (45—55 mm Hg при pH &gt; 7,25)</li> <li>• Поддержание SpO<sub>2</sub>: 89—94%</li> </ul> <p>Если ребенок находится на ИВЛ (IMV):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— При возможности триггерная вентиляция (PTV)</li> <li>— Низкая частота циклов аппарата (20—40/мин)</li> <li>— РЕЕР (4—8 см H<sub>2</sub>O)</li> <li>— удлиненное Ti (0,4—0,7 сек)</li> <li>— увеличенный дыхательный объем (5—8 мл/кг)</li> </ul>
Фармакологическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингаляция сурфактанта (после 7-го дня жизни)</li> <li>• Метилксантины для облегчения спонтанного дыхания</li> <li>• Стероиды (применять у новорожденных с ЭНМТ на ИВЛ только после 10—14 дня жизни)</li> <li>• Симптоматическая терапия: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Диуретики при явлениях отека легких</li> <li>— Бронходилататоры при явлениях бронхоспазма</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стероиды (индивидуально в зависимости от состояния)</li> <li>• Симптоматическая терапия: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Бронходилататоры при явлениях бронхоспазма</li> <li>— Седативная терапия и мышечные релаксанты при выраженных бронхоспазмах (BPD «spells»)</li> </ul> </li> </ul>
Другая	<p>Питание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Ежедневное увеличение калоража до 120—150 ккал/кг/день</li> <li>— Грудное молоко с фортификатором (НМФ)</li> <li>— Дополнительная дотация жиров в виде МСТ с целью увеличения калоража питания</li> <li>— Витаминные добавки с учетом физиологической потребности</li> </ul>	То же, что и при формирующейся БЛД

**Алгоритм профилактики и терапии БЛД [18]**

<b>Временной период</b>	<b>Действие</b>
Антенатальный	Стероиды: бетаметазон — 12 мг 1 раз в 24 часа × 2 дозы (внутримышечно) или дексаметазон 6 мг каждые 12 часов × 6 доз (внутримышечно). Показаны беременным с угрозой преждевременных родов от 24 до 32 недели беременности, оптимальное время для родов после применения стероидной терапии — это период от 24 часов до 7 дней после начала лечения*
При рождении	Избегать применения чрезмерного давления в дыхательных путях при реанимации (использовать саморасправляющиеся мешки и маски соответствующих размеров) Раннее введение сурфактанта (порактанта альфа) в эффективной дозе 200 мг/кг
Первые 24 часа	Суточный объем жидкости: 60—80 мл/кг Питание: per os — грудное молоко (МЭП / полный объем) при стабильном состоянии Ранний перевод на nCPAP На ИВЛ: раннее введение сурфактанта ЧД (f) 50—60/мин, PIP (14—20 см H <sub>2</sub> O), PEEP (4—6 см H <sub>2</sub> O), короткое Ti (0,25—0,4 сек), низкий дыхательный объем (3—6 мл/кг), использовать PTV режимы** SpO <sub>2</sub> : 87—92%; PaCO <sub>2</sub> 45—55 mm Hg; pH: 7,25—7,35 Ранняя экстубация и перевод на nCPAP Обязательный танскупанный мониторинг PO <sub>2</sub> и PCO <sub>2</sub>
24 часа — 7 дней	Суточный объем жидкости: ежедневное увеличение на 15—20 мл/кг, до 150 мл/кг к 7-м суткам Питание: Парентеральное: ППП для новорожденных с ЭНМТ с постепенным полным переходом на энтеральное питание Энтеральное: постепенное наращивание объема на 20—30 мл/кг в день, при условии хорошей толерантности; кормить только нативным молоком; добавлять фортификатор (НМФ) при достижении объема 100 мл/кг в день На ИВЛ: Придерживаться параметров ИВЛ, описанных выше Ранняя экстубация и перевод на nCPAP Назначение метилксантинов при экстубации
1—4 неделя ПКВ	Суточный объем жидкости: 150—160 мл/кг в сутки Питание: грудное молоко с НМФ, при необходимости повышать калораж Если продолжается ИВЛ: Придерживаться показателей табл. 13 Как можно раньше перевести на nCPAP Курс поздней ингаляционной терапии экзогенным сурфактантом (СТБЛ) Начало терапии диуретиками / стероидами / бронходилататорами
Более 4 недели ПКВ	Суточный объем жидкости: 150—160 мл/кг в сутки Питание: грудное молоко с НМФ, при необходимости повышать калораж



Более 4 недели ПКВ	Если продолжается ИВЛ: Придерживаться показателей табл. 14 Как можно раньше перевести на nCPAP Начало терапии седативные / стероиды / бронходилататоры табл. 14
-----------------------	---

\* Бетаметазон предпочтительнее дексаметазона.

\*\* При неэффективности РТВ режимов традиционной ИВЛ рекомендован перевод на высокочастотную осцилляторную вентиляцию (ВЧОВ).

## Литература

1. *Charafeddine L., D»Angio C. T., Phelps D. L.* Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics.*, 1999. № 103. С. 759—765.
2. *Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.*, 1967. P. 276, 357—368.
3. *Cherukupalli K., Larson J. E., Rotschild A., et al.* Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.*, 1996. P. 22, 215—221.
4. *Edwards D. K.* Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, 1979. P. 95, 823—829.
5. *Greenough A., Kavvadia K., Johnson A. H. et al.* A new simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants. *British J. Radiol.*, 1999. P. 72, 530—533.
6. *Schrod L., Neuhaus T., Horwitz A. E. et al.* The effect of dexamethazone on respirator — dependent very — low — birthweight infants is best predicted by chest X — ray. *Pediatric Radiology.*, 2001. P. 31, 332—338.
7. *Hyde I., English R. E., Williams J. E.* The changing pattern of chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child.*, 1989. P. 64, 448—451.
8. *Bancalary E., Claire N., Sosenko I. R. S.* Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology.* 2003. P. 8, 63—71.
9. *Яцык Г. В., Давыдова И. В., Кустова О. В. и др.* Патент на изобретение № 2401066. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации.
10. *Румянцев А. Г., Григорянц Л. Я.* Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных: Практическое руководство по детским болезням / под общ. ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцева. Т. IV. Гематология // Онкология детского возраста / под ред. А. Г. Румянцева и Е. В. Самочатовой. М.: Медпрактика М, 2004. С. 234—276.
11. *Бронхолегочная дисплазия: Методические рекомендации / под ред. Н. Н. Володина. М.: РГМУ, 2010. С. 56.*

12. *Sweet D. G., Cornielli V., Greisen et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2010 update. *Neonatology*, 2010. P. 97, 402—17.
13. *Антонов А. Г., Ленюшкина А. А., Байбарина Е. Н. и др.* Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина*. М.: Гэотар-Мед., 2007. С. 709—730.
14. American Academy of Pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics.*, 2002. P. 109 (2): 330—338.
15. *Володин Н. Н.* Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар-Мед., 2004. С. 177—190.
16. *Schmidt B.* Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, *New Engl J Med.*, 2006. С. 354, 2112—2121.
17. *Рындин А. Ю., Антонов А. Г.* Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Патент на изобретение № 2416388. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 апреля 2011 г. Приоритет изобретения 26 августа 2009 г.
18. *Ambalavanan N., Carlo W. A.* Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006. P. 30,192—199.
19. *Wauer R. R., Schmalisch G., Böhme B., Arand J., Lehmann D.* Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.*, 1992 May. № 151 (5). P. 357—63.
20. *Hu Q., Lian J. M., Li J. Q.* Efficacy of intravenous or atomizing ambroxol for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*, 2006 Aug. № 8 (4). P. 301—303.
21. *Schmalisch G., Wauer R. R., Böhme B.* Changes in pulmonary function in preterm infants recovering from RDS following early treatment with ambroxol: results of a randomized trial. *Pediatr Pulmonol.*, 1999 Feb. № 27 (2). С. 104—12.
22. *Heytmanek G., Salzer H., Vityska-Binstorfer E., Genger H., Metka M., Pfersmann R., Wolff F., Weidinger H.* Ambroxol versus betamethasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien Klin Wochenschr.*, 1990 Aug 3. № 102 (15). P. 443—448.

## **7. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на втором этапе выхаживания**

### **7.1. Клиническая картина и диагностика**

**Клиническая картина.** В постинтубационном периоде у детей с БЛД сохраняются симптомы дыхательной недостаточности (одышка, тахипноэ, кислородозависимость) и хрипы в легких. Хрипы в легких или

нежная крепитация у детей с БЛД могут отмечаться длительно, не являясь при отсутствии лабораторных признаков инфекции основанием для пролонгирования пребывания ребенка в стационаре. Для пациентов с классической БЛД недоношенных и БЛД доношенных характерна динамика аускультативных изменений в легких — ослабление дыхания сменяется хрипами, затем долгое время выслушивается жесткое дыхание. У детей с новой формой заболевания зависимость от кислорода, ослабление дыхания сохраняются длительно, жесткое дыхание, БОС отмечаются редко.

**Диагностическая программа.** На рентгенограммах органов грудной клетки обращает на себя внимание уменьшение проявлений интерстициального отека (завуалированность легочных полей, нечеткость контуров сердечной тени больше не определяют), усиливается гиперинфляция (вздутие) легочных полей, за отеком обнажаются фиброзно-буллезные изменения. У пациентов с новой БЛД на рентгенограммах «затуманенность» длительно сохраняется, гиперинфляция не характерна, легочные поля, напротив, небольшие. Для исключения врожденных пороков развития легких, верификации морфологических изменений может возникнуть необходимость в проведении КТ легких [1]. Особенно это актуально в группе доношенных детей, имевших РДС в неонатальном периоде. Если нет сомнений в диагнозе, учитывая сложность выполнения КТ легких у детей раннего возраста, проведение этого исследования можно отложить. Необходимо динамическое наблюдение окулистом в связи с высоким риском ретинопатии недоношенных.

При решении вопроса о выписке ребенка с БЛД важны контроль массо-ростовых прибавок, показателей  $\text{SaO}_2$ , гемограммы, рентгенограмм, оценка возможности самостоятельного сосания. Перед выпиской ребенку проводятся определение показателей газов крови, общий анализ крови, рентгенограмма органов грудной клетки, ЭКГ, осмотр окулиста и невропатолога, детям с легочной гипертензией — Эхо-КГ с определением давления в легочной артерии.

## 7.2. Терапия и профилактика

**Кислород.** Отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови является приоритетным направлением медицинской помощи детям с БЛД на втором этапе выхаживания. Гипоксемия — основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития ЦНС у детей с БЛД. Помимо этого, некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь причиной перевода детей с БЛД в ОРИТ. При отлучении от кислорода необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания  $\text{SaO}_2$  92—95%, а у детей с легочной гипертензи-

ей/легочным сердцем — не ниже 94—96%. Причем уровни  $\text{SaO}_2$  должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

2. Необходим контроль  $\text{SaO}_2$  после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 минут с интервалом в 2 недели у пациентов, в здоровье которых мы сомневаемся.

3. Если кислородозависимые дети без легочной гипертензии могут поддерживать  $\text{SaO}_2$  в пределах более 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 минут, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода.

4. Если уровни  $\text{SaO}_2$  нормальны, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни  $\text{SaO}_2$  во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

5. В том случае, если после отмены кислородотерапии пациент имеет низкую прибавку в весе (менее 15—30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, круглосуточная кислородотерапия должна возобновиться, так как низкая прибавка в весе — ключевой и надежный критерий эпизодов гипоксемии.

6. Рекомендуется прекращать кислородотерапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и системных стероидов.

7. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать легочную гипертензию, ГЭР, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца [2].

**Системные стероиды.** Пациентам с БЛД на втором этапе выжидания не рекомендуется назначать системные стероиды (исключение составляют дети с клиническими признаками надпочечниковой недостаточности).

**Ингаляционные стероиды.** Терапия ИКС назначается/продолжается у детей с классической формой заболевания, БЛД доношенных, у которых отмечаются одышка, клиническая картина «влажного легкого», БОС и персистирует гиперинфляция на рентгенограммах органов грудной клетки. Возможность применения ИКС через небулайзер у детей с БЛД младше 6 месяцев жизни показана в отечественных [3] и зарубежных [4] исследованиях. Для снижения риска возникновения кандидозного стоматита, дерматита рекомендуется обработка полости рта после ингаляции физиологическим раствором, умывание лица под маской. Можно также кормить, поить ребенка после ингаляции ИКС. Дети с новой БЛД в длительной терапии ИКС не нуждаются.

**Бронхолитики.** У детей с проявлениями БОС проводится терапия системными и ингаляционными бронхолитиками. Препаратом выбора из ингаляционных бронхолитиков является беродуал. При наличии свистящего дыхания у невентилируемых детей ответ на данные препараты различен.

Бронходилататоры рекомендуется использовать в случае их эффективности. При наличии БОС ингаляцию ИКС следует производить через 20 минут после ингаляции беродуала, если используется вентолин — через 10 минут. Метилксантинны могут быть также полезны детям с эпизодами апноэ.

**Диуретики.** Постепенное разрешение интерстициального отека клинически и рентгенографически является основанием для отмены диуретической терапии. Если при переводе из ОРИТ продолжается терапия фуросемидом с отменой лазикса, возможно назначение верошпирона. При этом вначале лазикс может применяться через день.

**Антибиотики.** Назначение, смена или отмена антибиотиков проводится по результатам чувствительности. Ряд пациентов нуждаются в гемотрансфузиях.

**Гемотрансфузии.** Детальные рекомендации по переливанию эритроцитарной массы недоношенным в зависимости от уровня гемоглобина/гематокрита, потребности в респираторной терапии и симптомов представлены в национальном руководстве [5].

**Профилактика респираторных инфекций.** Актуальной на данном этапе остается профилактика респираторной вирусной инфекции, прежде всего RSV-инфекции (ограничение контакта с больными ОРВИ из числа персонала и посетителей, мытье рук, ношение масок). Интеркуррентная вирусная инфекция может быть фатальна для этих детей. Еще до выписки, если начало сезона RSV-инфекции приходится на время пребывания ребенка в стационаре, на данном этапе может быть начата пассивная иммунизация паливизумабом.

### 7.3. Условия выписки

Ребенок с БЛД может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение при следующих условиях:

- пациент не нуждается в дополнительном кислороде, при этом показатели  $\text{PaO}_2$  артериальной крови выше 55 мм рт. ст.,  $\text{SaO}_2$  не ниже 90% при дыхании атмосферным воздухом;
- отсутствуют острые заболевания;
- отсутствуют воспалительные изменения в общем анализе крови;
- наблюдается стабильная рентгенографическая картина в легких;
- присутствует самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела [6].

Для детей с легочной гипертензией должны быть показателями  $\text{SaO}_2$  составляют не ниже 94—96%. У этой группы пациентов очень важно не допустить развития гипоксемии, поскольку низкое  $\text{PaO}_2$  способствует спазму сосудов легких и развитию легочного сердца. Кислород у больных БЛД, осложненной легочной гипертензией, является основным лекарственным средством [7].

Дети с БЛД могут быть выписаны и получать кислород дома с помощью назальных канюль, концентраторов кислорода. Это сокращает

сроки пребывания детей в стационаре. Выписка кислородозависимого ребенка с БЛД из стационара возможна при следующих условиях:

— единственной текущей медицинской потребностью ребенка является потребность в дополнительном кислороде, т. е. он не нуждается в зондовом питании;

— ребенок имеет хорошие темпы роста;

— у ребенка нет частых эпизодов десатурации;

— дома есть возможность проведения кислородотерапии под контролем пульсоксиметрии [8].

Таким образом, дети с тяжелой БЛД, осложненной развитием ХДН II степени ( $\text{SaO}_2$  75—89%,  $\text{PaO}_2 \geq 40$ —59 мм рт. ст.), тяжелой легочной гипертензией нуждаются в домашней кислородотерапии (не менее 15 ч/сут) для поддержания  $\text{SaO}_2$  выше 92%, а больные с легочной гипертензией — выше 94% с продолжительной пульсоксиметрией. Дополнительным ограничением для выписки детей с БЛД может явиться сопутствующее тяжелое перинатальное поражение нервной системы.

## Литература

1. Цыгина Е. Н., Давыдова И. В., Кустова О. В. и др. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей. Медицинская визуализация. 2008. С. 2, 116—121.

2. Nieves F. F., Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia: an update for the pediatrician Clin. Pediatr., 2002. P. 41, 77—85.

3. Давыдова И. В., Яцык Г. В., Лукина О. Ф. и др. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни. Педиатрическая фармакология. 2008. С. 5, 6, 42—44.

4. Halliday H. L., Patterson C. C., Halahakoon C. W. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment of inhaled budesonide. Pediatrics., 2001. P. 107, 232—240.

5. Румянцев А. Г., Румянцев С. А. Особенности реакции крови при различных заболеваниях. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 394—420.

6. Дементьева Г. М. Болезни бронхолегочной системы у новорожденных: Лекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005. Приложение 66.

7. Abman S. H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatol. Ed. 2002. P. 87, F15.

8. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. Eur. Respir. Mon., 2006. P. 37, 217—33.

## 8. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией после выписки со второго этапа выхаживания

### 8.1. Клиническая картина

Дальнейшее после неонатального периода клиническое течение БЛД волнообразное, зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6—12 месяцев. У части больных с тяжелой БЛД нарушения сохраняются длительно. Стойкое тахипноэ, периодический стридор, в том числе в результате ГЭР или трахеобронхомаляции, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором. Тяжелая БЛД характеризуется симптомами ХДН, в ряде случаев (4%) требующей домашней кислородотерапии. Симптомы ХДН у детей с БЛД включают цианоз, тахипноэ (до 60 в минуту в покое и до 80 в минуту при минимальной физической нагрузке, вне зависимости от возраста), одышку с втяжением межреберий и западением грудины при дыхании. С наибольшей частотой данные симптомы регистрировались у детей с классической формой БЛД недоношенных и БЛД доношенных (табл. 16).

Таблица 16

*Частота респираторных проявлений и госпитализаций у детей с различными формами заболевания в первые три года жизни [1]*

Признак	Число детей, абс. (%)								
	классическая БЛД недоношенных			новая БЛД недоношенных			БЛД доношенных		
	0—1 год <i>n</i> = 220	1—2 года <i>n</i> = 124	2—3 года <i>n</i> = 66	0—1 год <i>n</i> = 38	1—2 года <i>n</i> = 11	2—3 года <i>n</i> = 3	0—1 год <i>n</i> = 14	1—2 года <i>n</i> = 4	2—3 года <i>n</i> = 2
Одышка вне обострения БЛД	133 (60,4)	32 (25,8)	6 (9,1)	6 (15,8)	0	0	10 (71,4)	1 (25)	1 (50)
Обострения БЛД (эпизоды БОС)	145 (65,9)	77 (62,1)	26 (39,4)	3 (7,9)	0	0	12 (85,7)	4 (100)	1 (25)
Обострения БЛД, потребовавшие госпитализации	94 (42,7)	37 (29,8)	12 (18,2)	2 (5,3)	0	0	9 (64,3)	1 (25)	0
Стойкие хрипы вне обострения БЛД	59 (26,8)	12 (9,7)	4 (6,1)	0	0	0	6 (42,9)	1 (25)	0
Пневмония	39 (17,7)	10 (8,1)	5 (7,6)	0	0	0	5 (35,7)	2 (50)	0

Бронхолегочная дисплазия рассматривается в качестве модифицирующего (в сторону тяжелого течения) фактора течения пневмонии,

является показанием для госпитализации детей раннего возраста с пневмонией [2].

В первые три года жизни дети с БЛД склонны к более частому возникновению персистирующих респираторных симптомов и заболеваний, протекающих с БОС. Легочные инфекции (бронхиолиты RSV-этиологии, пневмонии, в том числе аспирационные) носят рецидивирующий характер, являясь причиной обострений заболевания, регоспитализаций, непосредственной причиной смерти детей с БЛД.

## 8.2. Диспансерное наблюдение и диагностическая программа

Диспансеризация детей с БЛД предусматривает дифференцированное ведение больных в зависимости от формы, периода и тяжести заболевания, особенностей его клинического течения, развития осложнений. При осмотре больных особое внимание следует обращать на общее состояние детей, степень выраженности симптомов ХДН, физикальные изменения в легких, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии.

На протяжении первых трех лет жизни больные БЛД нуждаются в ежемесячном наблюдении детского пульмонолога при среднетяжелой и тяжелой степенях заболевания, в течение первого года жизни — при легкой БЛД (табл. 17). Наблюдение детей в возрасте старше трех лет определяется исходом заболевания к данному возрасту.

Таблица 17

### *Частота осмотров пульмонологом детей с БЛД*

Тяжесть БЛД	Возраст	
	до 1 года	до 3 лет
Легкая	1 раз в 3—6 месяцев	По необходимости
Среднетяжелая/тяжелая	Ежемесячно	1 раз в 3—6 месяцев

Врач-пульмонолог:

— определяет программу и кратность дополнительных обследований, показания для консультаций специалистов;

— взаимодействует с участковым педиатром и другими специалистами для осуществления комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий;

— оказывает консультативную помощь в решении вопросов о наличии показаний для установления инвалидности;

— устанавливает исход заболевания к трехлетнему возрасту.

Особого внимания заслуживают дети со среднетяжелой и тяжелой БЛД, получающие базисную и оксигенотерапию и имеющие осложнения заболевания.



Программа обследований детей с БЛД на амбулаторном этапе представлена в табл. 18.

Таблица 18

**Необходимые исследования у детей с БЛД на амбулаторном этапе**

Исследования	Частота	Комментарии
Общий клинический анализ крови	1 раз в 6 месяцев	Чаще у детей с анемией недоношенных
Пульсоксиметрия, определение газов крови	По показаниям	При обострениях заболевания, при персистирующих симптомах ХДН у детей с тяжелой БЛД при каждом визите
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 6—12 месяцев	Проводится при выписке, обострениях заболевания, в возрасте 6—12 месяцев у детей с тяжелой БЛД, далее ежегодно до достижения трехлетнего возраста при среднетяжелой, тяжелой БЛД
Компьютерная томография органов грудной клетки	По показаниям	При задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхолита в исходе БЛД, врожденные пороки развития легких
Электрокардиография	1 раз в 6 месяцев	Чаще при развитии легочной гипертензии и для контроля ее терапии
Эхокардиография с определением давления в легочной артерии	1 раз в 3—6 месяцев	
Измерение артериального давления	1 раз в 3—6 месяцев	Для исключения артериальной гипертензии при каждом визите
Бронхофонография с бронхолитической пробой	1 раз в год	При задержке клинического выздоровления или возобновлении рецидивов бронхиальной обструкции после периода их отсутствия, клико — анамнестических признаках ее атопического генеза
Спирометрия*	1 раз в год	
Аллергологическое обследование	По показаниям	

\* У детей в возрасте старше 5 лет.

**Рентгенологическое исследование.** Рентгенографические признаки заболевания сохраняются длительно. При диагностике пневмонии у детей с БЛД могут возникнуть существенные трудности. Пневмония у данных пациентов чаще носит сегментарный характер, развиваясь в зонах персистирующих с неонатального периода ателектазов/фибротелектазов. При ухудшении состояния обязателен анализ предыдущих рентгенограмм, по сравнению с которыми более четко выявляются вновь появившиеся изменения; о пневмонии будут свидетельствовать свежие инфильтративные изменения либо появившаяся нечеткость в перителектатических участках.

**КТ.** Высокоразрешающая компьютерная томография легких может быть рекомендована детям с БЛД при проведении дифференциальной

диагностики с другими бронхолегочными заболеваниями, задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита в исходе БЛД, для исключения врожденных пороков развития легких [3]. Проведение КТ органов грудной клетки у детей грудного возраста в большинстве случаев возможно в состоянии естественного сна без анестезиологического пособия.

**Исследование газов крови.** При исследовании газов крови необходимо учитывать, что если ребенок с БЛД плакал во время забора крови, результаты невозможно интерпретировать, так как в этом случае, как и при физической нагрузке, кормлении, у детей с БЛД очень быстро и резко нарастает гипоксемия. Единственным достоверным методом мониторинга оксигенации у детей с БЛД является транскутанная пульсоксиметрия.

**Диагностика респираторных инфекций.** Подтвердить бактериальную этиологию респираторной инфекции может исследование общего анализа крови, определение СРР, прокальцитонинный тест. Отличить БЛД от вирусной, микоплазменной, хламидийной/хламидофильной, пневмоцистной пневмонии без этиологической диагностики последней практически невозможно [1]. Для диагностики RSV-инфекции используются экспресс-методы.

**Бронхофонография.** Бронхофонография — новый метод оценки функции внешнего дыхания у детей первого года жизни, оценивающий акустическую работу дыхания. Наибольшие изменения с помощью данного метода были выявлены у детей с БЛД как в низко-, так и в высокочастотной части спектра, свидетельствующие о выраженной бронхиальной обструкции стойкого характера. Обратимость бронхиальной обструкции, ее отсутствие вне обострения заболевания отличают БА от БЛД при проведении данного исследования [4, 5].

**Другие исследования.** В настоящее время появилась возможность проведения флоуметрии в состоянии естественного сна у грудных детей на приборе Equipment MasterScreen Pead, Yaeger (Germany) [6]. Детям с БЛД может проводиться эндоскопическое исследование респираторного тракта (ларинго-, трахеобронхоскопия) для исключения патологии гортани, трахеи, анатомических дефектов бронхов, посева мокроты, цитологического исследования.

Рекомендуемый **кардиоваскулярный мониторинг** у детей грудного и раннего возраста с БЛД включает ЭКГ; контроль артериального давления, Эхо-КГ с определением давления в легочной артерии, у детей с высокой легочной гипертензией — продолжительную пульсоксиметрию, инвазивное определение давления в легочной артерии. Необходимость пролонгированной пульсоксиметрии у детей с высокой легочной гипертензией продиктована тем, что продолжительные или повторяющиеся периоды острой гипоксемии являются наиболее вероятными причинами

стабильной легочной гипертензии у детей с БЛД и ее трансформации в легочное сердце [7].

### 8.3. Терапия и профилактика

**Питание.** Улучшение состояния детей с БЛД происходит по мере роста и развития легких. Достаточные темпы роста обеспечиваются повышенной калорийностью питания и достаточным содержанием белка (140 ккал/кг/сут, 24—30 дополнительных ккал на 30 мл смеси, 3—3,5 г/кг белка в сутки). До достижения массы тела 2500—3000 г рекомендуется калорийность питания не менее 130 ккал/кг/сут при искусственном вскармливании, 140 ккал/кг/сут — при смешанном с последующим снижением на 5 ккал/кг ежемесячно при соответствующей прибавке массы.

У детей с БЛД очень важно с самого начала направлять усилия на стимуляцию сосания, иначе в последующие месяцы будет очень трудно кормить их через соску. Предпочтительно питание грудным молоком с «усилителями», при его отсутствии используют смеси для недоношенных детей. В амбулаторных условиях при достижении массы тела 1800 г недоношенный ребенок с БЛД, получающий смеси с содержанием белка 2,3—2,5 г/100 мл (Пренутрилон 0, Симилак специальный уход, Фрисопре), и при массе 2500 г, если получал смесь с содержанием белка не более 2,2 г/100 мл (Хумана-0-ГА), должен переводиться на последующие смеси для недоношенных (специализированные смеси для недоношенных после выписки из стационара), отличающиеся от стандартных смесей для доношенных повышенным содержанием белка, витаминов Е, А, С, Д, кальция, фосфора, железа, нуклеотидов, пребиотиков (Симилак неошур, Пренутрилон 1). Назначение данным детям смесей для доношенных детей приводит к более медленному нарастанию «тощей массы», замедленным темпам роста. На амбулаторном этапе расчет объема питания проводится калорийным способом (130 ккал/кг) и постепенно начинается введение стандартной смеси (если не используется специализированная смесь после выписки). Однако специализированный продукт не вытесняется полностью из рациона питания ребенка, а может сохраняться в объеме около 30% в течение нескольких месяцев. Так, в питании глубоко незрелых детей специализированная смесь в объеме 1—2 кормлений может сохраняться до 6—9-месячного возраста, что позволяет увеличить скорость роста и предотвратить развитие остеопении (белок не должен превышать 4 г/кг) [8].

**Профилактика RSV-инфекции.** Для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб (Синагис, Эбботт Лэбораториз). Паливизумаб эффективно используется у пациентов групп риска тяжелого течения RSV-инфекции, к которым относятся недоношенные детям, рожденные до 35 недель гестации,

дети с БЛД и врожденными пороками сердца [9]. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG<sub>1</sub>, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Белок F — поверхностный вирусный гликопротеид RSV, отличающийся высокой консервативностью у различных штаммов вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышинных (5%) последовательностей. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов RSV подтипов А и В.

Эффективность (снижение частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, их продолжительности и тяжести) и безопасность паливизумаба у детей с БЛД подтверждена в многоцентровом рандомизированном (2: 1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IMpract-RSV [10].

Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной RSV, у детей с высоким риском заражения данным вирусом, к которым относятся:

- дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее;
- дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев (данная терапия может включать дополнительный кислород, системные и (или) ингаляционные кортикостероиды, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики);
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Паливизумаб противопоказан при повышенной чувствительности к препарату или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам.

Синагис вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят в несколько мест. Разовая доза препарата составляет 15 мг на 1 кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой RSV (с октября — декабря до марта — апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Детям, которые были инфицированы RSV во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

**Вакцинация.** Детям с БЛД рекомендуется выполнение вакцинации в полном объеме. Важна вакцинация противопневмококковой вакциной [11, 12].

**Базисная терапия БЛД ингаляционными стероидами.** Персистирующее хроническое воспаление у детей с БЛД, клиническим эквивалентом которого являются обострения заболевания, определяет назначение данным пациентам базисной противовоспалительной терапии ИКС. Данная терапия рекомендуется детям грудного и раннего возраста, страдающим среднетяжелой и тяжелой классической БЛД недоношенных, БЛД доношенных, при частых обострениях, сопровождающихся БОС, и госпитализациях по поводу обострений и доказанной эффективности. Дети с легкой и новой формой БЛД недоношенных в базисной терапии ИКС не нуждаются [1].

Показаниями для назначения базисной терапии являются:

- симптомы ХДН (тахипноэ, одышка) и бронхиальной обструкции вне обострения заболевания;
- частые обострения заболевания;
- развитие облитерирующего бронхолита, среднетяжелой/тяжелой бронхиальной астмы.

Используется суспензия будесонида (пульмикорта) в дозе 500 мкг/сут с помощью компрессионных небулайзеров. В ультразвуковых небулайзерах пульмикорт разрушается. Использование меньших доз у детей с БЛД нецелесообразно. При обострении заболевания возможно повышение дозы будесонида до 750 мкг/сут на короткий период (до 7—10 дней). При обострении заболевания также назначается фенотерол + ипратропия бромид (беродуал). У детей старше года могут быть назначены флутиказона пропионат или беклометазон в эквивалентных дозах с помощью дозированных ингаляторов через спейсер с маской.

Критериями прекращения базисной терапии являются:

- отсутствие обострений заболевания при ОРЗ;
- ликвидация симптомов ХДН;
- нормализация показателей газов крови;
- уменьшение гиперинфляции на рентгенограмме органов грудной клетки;
- отсутствие развития облитерирующего бронхолита, бронхиальной астмы.

Иногда базисная терапия может быть возобновлена на короткий срок (до 1—3 месяцев) после перенесенного тяжелого обострения БЛД. Можно считать, что если ребенок, не находящийся уже на базисной терапии ИКС, переносит ОРЗ без обострения БЛД, то в базисной терапии такой ребенок не нуждается.

Отмена ИКС проводится постепенно (на 10% дозы в неделю) в зависимости от тяжести болезни. Длительность курса базисной терапии определяется тяжестью заболевания и может иметь срок от 3 месяцев до 3 лет.

**Длительная кислородотерапия.** Дети с тяжелой БЛД, осложненной развитием ХДН II степени ( $\text{SaO}_2$  75—89%,  $\text{PaO}_2 \geq 40$ —59 мм рт. ст.), тяже-

лой легочной гипертензией нуждаются в домашней кислородотерапии (не менее 15 ч/сут) с продолжительной пульсоксиметрией для поддержания  $\text{SaO}_2$  выше 92%, а у больных с легочной гипертензией — выше 94%.

Кислород требует четкого соблюдения правил дозирования. При использовании назальных канюль большинству больных БЛД достаточно потока кислорода 1—2 л/мин, хотя у наиболее тяжелых пациентов и при ингаляциях кислорода в палатку поток может быть увеличен до 4—5 л/мин. В ночное время и при физических нагрузках может потребоваться увеличение потока кислорода. Отлучение от кислорода в домашних условиях проводится аналогично таковому на втором этапе выхаживания (см. раздел 7.3).

Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода. Наиболее широкое применение в настоящее время для этой цели находят концентраторы кислорода. Баллоны со сжатым газом в последнее время в качестве постоянного источника кислорода не используются. Небольшие баллоны весом 1,4 кг или 3 кг могут быть использованы как источник кислорода во время прогулок, поездок. При потоке 2 л/мин одного баллона хватает на 1,2 или 2,5 часа соответственно.

Эффекты домашней кислородотерапии у детей с БЛД включают в себя улучшение роста и репарации легких, качества жизни; уменьшение степени легочной гипертензии, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки; профилактику развития легочного сердца и внезапной младенческой смерти [13].

Побочные эффекты кислорода включают нарушение мукоцилиарного клиренса, системную вазоконстрикцию, задержку углекислоты. При использовании кислорода запрещается курение в помещении. Резервуары с кислородом не должны находиться рядом с источниками огня и тепла.

## Литература

1. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.
2. *Самсыгина Г. А., Дудина Н. А.* Пневмонии у детей // в кн.: Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г. А. Самсыгиной. М.: Миклош, 2006. С. 187—264.
3. *Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Дегтярева Е. А. и др.* Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни. Педиатрия. 2010. С. 89 (1), 56—60.

4. *Старостина Л. С.* Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 21.
5. *Егорова В. Б.* Диагностическое значение компьютерной бронхофонографии при заболеваниях органов дыхания у новорожденных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 22.
6. *Schmalisch G., Wilitzki S., Wauer R. R.* Differences in tidal breathing between infants with chronic lung diseases and healthy controls. *BMC Pediatr.*, 2005. P. 5, 36.
7. *Abman S. H.* Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatol.* Ed. 2002. P. 87, F15.
8. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010. С. 86.
9. American Academy of Pediatrics, Policy Statement Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*, 2009. P. 124 (6), 1—73.
10. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998. P. 102, 531—537.
11. *Таточенко В. К.* Вакцинация недоношенных детей. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / под ред. Б. Ф. Семенова, А. А. Баранова. М., 2001. С. 321—325.
12. *Рулева А. А., Харит С. М., Снегова Н. Ф. и др.* Опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины в ряде регионов России. *Вопросы современной педиатрии*. 2010. С. 9, 2.
13. *Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al.* American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003. P. 168, 356—96.

## **9. Обострение бронхолегочной дисплазии**

### **9.1. Определение, этиология**

Обострение заболевания характеризуется ухудшением состояния больного, что проявляется усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности, у тяжелых больных — на фоне хронической, как правило, при присоединении ОРЗ.

Основным этиологическим фактором обострений БЛД является RSV. У детей с БЛД более высокие показатели госпитализаций и летальности при RSV-инфекции по сравнению с детьми, не имеющими данного ХЗЛ. Частота госпитализаций по поводу RSV-бронхиолитов у детей с БЛД максимальна в первые два года жизни [1], их течение

характеризуется особой тяжестью. Среди детей с БЛД, переносящих RSV-бронхиолит, 80% нуждаются в респираторной поддержке и дополнительной оксигенации, 15—32% госпитализируются в отделения интенсивной терапии, 17—100% детей проводится ИВЛ [2—4]. Летальность у детей с БЛД с RSV-бронхиолитом составляет 3,5—8,6%, что намного выше по сравнению с детьми без БЛД, у которых летальность не превышает 0,2% [2, 5].

Другие вирусные инфекции, такие как риновирусная и парагрипп, встречаются не так часто, как RS-вирусная, но также могут играть важную роль в развитии ИНДП у детей с БЛД. Постнатальное инфицирование, *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, цитомегаловирусом, *P. jurovici* (carinii), вирусом простого герпеса I, II типов и *S. trachomatis* также может ассоциироваться с развитием обострений БЛД [1]. В очень редких случаях обострения БЛД могут быть вызваны воздействием неинфекционных триггеров — поллютантов, смога, резких запахов, аллергенов. У таких детей необходимо проводить дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой.

## 9.2. Клиническая картина и диагностика

**Клиническая картина.** Начало заболевания острое. Основными жалобами при обострении БЛД являются лихорадка, одышка, кашель — в начале заболевания сухой и затем становящийся влажным. У части детей кашель носит коклюшеподобный характер (приступообразный без реприз), могут появляться дистанционные хрипы. Состояние более чем у половины детей оценивается как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (цианоз, вздутие грудной клетки, тахипноэ, одышка экспираторного или — реже — смешанного характера) и инфекционного токсикоза. Перкуторный звук коробочный, более чем у половины детей чередуется с участками ограниченного притупления, приобретая «мозаичный» характер, что отражает, вероятно, чередование фиброза, ателектазов и булл. При аускультации определяются жесткое или ослабленное дыхание, удлинённый выдох, выслушиваются сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, у 25% детей — крепитация, у 10,4% детей — локальность физикальных данных над легкими. Со стороны других органов возможны тахикардия, гепато- и спленомегалия. Таким образом, клиническая картина обострения БЛД характеризуется сочетанием симптомов тяжелого бронхиолита, которые накладываются на проявления БЛД как ХЗЛ [3].

**Диагностическая программа.** Мониторинг оксигенация крови проводится по уровню насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ).

Показания для проведения рентгенограммы органов грудной клетки в период обострения у детей с БЛД:

— подозрение на бактериальную инфекцию — пневмонию;



— подозрение на развитие осложнений (ателектаз, пневмоторакс, острый РДС);

— неэффективность терапии при обострении БЛД.

При анализе рентгенограмм органов грудной клетки детей с БЛД бывает довольно трудно отличить вновь появившиеся изменения от длительно существующих. Анализ предшествующих рентгенограмм, как правило, необходим для оценки актуального состояния пациента.

Изменения в общем анализе крови зависят от этиологии инфекции. Для больных с обострением БЛД типичны лейкоцитоз, у 33% больных выявляются анемия, нейтрофилез, реже — моноцитоз, возможна эозинофилия.

В биохимическом анализе крови у детей с обострением БЛД возможны повышение уровня АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипопропротеинемия. Повышение уровня СРР может свидетельствовать о бактериальной этиологии инфекции.

При проведении ЭКГ детям с обострением БЛД могут быть отмечены признаки острого легочного сердца, при проведении Эхо-КГ — острое повышение PAPs по сравнению с исходным (острое легочное сердце).

### **9.3. Показания для госпитализации детей с обострением БЛД**

— Дыхательная недостаточность ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ , частота дыхания выше 60 в минуту);

— симптомы выраженной интоксикации, дегидратации, вялость;

— возраст — первое полугодие жизни;

— среднетяжелая и тяжелая БЛД, когда симптомы обострения заболевания накладываются на проявления ХДН (имеется одышка вне ОРЗ);

— кислородозависимые пациенты;

— подозрение на пневмонию;

— неэффективность терапии, проводимой в домашних условиях, или невозможность ее проведения (по социальным показаниям);

— осложненное течение БЛД (высокая легочная гипертензия, легочное сердце, тяжелая гипотрофия);

— тяжелые сопутствующие заболевания (органическое поражение ЦНС, детский церебральный паралич, ВПС, иммунодефицит, хронический ГЭР с аспирацией, синдром Дауна и др.).

Дети с обострением БЛД госпитализируются в отдельный бокс.

### **9.4. Терапия**

**Режим и питание.** Терапия обострения БЛД идентична терапии бронхиолита. У многих детей с бронхиолитом (обострением БЛД) имеется легкое или умеренное обезвоживание в результате тахипноэ и анорексии, поэтому им рекомендуется осторожно вводить жидкость, количество которой немногим больше физиологической потребности. Если сосание затруднено из-за одышки, а также в связи с риском аспирации,

оправдано парентеральное питание или кормление через зонд. Больной ребенок чувствует себя наиболее комфортно в положении полулежа (при этом головной конец кровати приподнимают на 10—30°) со слегка запрокинутой назад головой.

**Респираторная терапия.** Базисная терапия бронхолита (обострения БЛД) заключается в обеспечении достаточной оксигенации пациента. При нетяжелом обострении пациентам с БЛД, не осложненной ХДН, без одышки, лихорадки и с нормальным аппетитом может быть рекомендовано назначение дополнительного кислорода при падении  $\text{SaO}_2$  менее 90%. Пациенты с БЛД, осложненной ХДН и легочной гипертензией, а также с ацидозом и лихорадкой нуждаются в оксигенотерапии при  $\text{SaO}_2 \leq 94\%$  [6]. В зависимости от степени тяжести больного назначаются ингаляции увлажненным 30—40% кислородом, своевременная СРАР-терапия, проведение ИВЛ. Госпитализированных детей помещают в палату, обеспеченную подачей увлажненного и охлажденного кислорода для ликвидации одышки и цианоза.

Показания к ИВЛ:

- ослабление дыхательного шума на вдохе;
- периферический цианоз, его сохранение при дыхании 40%-ным кислородом;
- нарушение сознания;
- снижение  $\text{PaO}_2$  менее 60 мм рт. ст. или увеличение  $\text{PaCO}_2$  более 55 мм рт. ст.;
- повторные апноэ;
- истощение [7—9].

**Антибиотики.** Большая часть обострений БЛД имеет вирусную этиологию. Вместе с тем исключить бактериальную инфекцию у детей с обострением БЛД очень сложно. Показаниями для назначения антибиотиков больному с обострением БЛД являются:

*клинические признаки бактериальной инфекции:*

- фебрильная лихорадка более трех дней и тяжелая интоксикация;
- симптом «второй волны» лихорадки (повторный подъем температуры после кратковременной — 1—2 дня — нормализации);
- появление гнойного, слизисто-гнойного отделяемого;
- затяжной характер респираторной инфекции (более 3 недель), что может свидетельствовать о микоплазменной, хламидийной этиологии;
- подозрение на пневмонию или развитие других бактериальных инфекций;

*лабораторные признаки бактериальной инфекции:*

- лейкоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное число нейтрофилов более  $10 \times 10^9/\text{л}$ , число палочкоядерных нейтрофилов более  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , отношение числа палочкоядерных нейтрофилов к общему числу нейтрофилов более 0,2, уровень СРР свыше 70 мг/л, прокальцитонина более 2 нг/мл.

Антибиотики больному с обострением БЛД, кроме подозрения на пневмонию, могут быть назначены также при развитии других бактериальных инфекций, их лабораторном подтверждении бактериальной инфекции (результаты посевов, серологических исследований, маркеры воспаления). При подозрении или подтвержденной микоплазменной, хламидийной/хламидофильной инфекции назначаются макролиды, при пневмоцистозе — бисептол. Необходимо помнить, что *M. hominis* чувствительна лишь к двум препаратам из группы макролидов — джозамицину (вильпрафену) и мидекамицину (макропену). Высокая вероятность аспирации у пациентов с ГЭР, поражением ЦНС, о которой косвенно будут свидетельствовать интерстициальные веерообразные изменения в верхних отделах легких, диктует необходимость назначения антибиотиков с антианаэробной активностью (метронидазол, амоксиклав). При развитии обострения БЛД у ребенка, госпитализированного по поводу нереспираторных проблем, или в течение 48—72 часов после выписки из стационара следует предполагать госпитальную этиологию ИНДП.

**Бронхолитики.** Основу терапии обострения БЛД составляют бронхолитические средства. С их применения начинается терапия БОС у детей с БЛД в домашних условиях. Из препаратов данной группы предпочтительным является беродуал (фенотерол + ипратропия бромид). Он уменьшает отек слизистой оболочки за счет М-холинолитического действия, оказывает влияние на бронхи среднего и крупного калибра, реже по сравнению с сальбутамолом вызывает тахикардию и возбуждение, не усугубляет явления нейро-вегетативного дисбаланса, свойственного детям с БЛД в связи с сопутствующей неврологической патологией. Беродуал назначается 4 раза в день из расчета 1 капля на кг за 1 ингаляцию (но не более 10 капель у детей до 6 лет) в 2 мл физиологического раствора через небулайзер. При тяжелом обострении БЛД кратность ингаляций может быть увеличена до 6 раз в сутки, при этом разовая доза препарата пропорционально уменьшается. Могут использоваться  $\beta_2$ -агонисты — сальбутомол (вдыхание аэрозоля из дозированного ингалятора через спейсер 100 мкг) или раствора препарата через небулайзер (вентолин в небулах 0,1—0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер). Альтернативными препаратами для лечения БОС при обострении БЛД являются метилксантины. Эуфиллин (10—24 мг/кг/сут) вводят внутривенно, капельно 2,4%-ный раствор из расчета стартовой дозы 4—5 мг/кг в 100—150 мл изотонического раствора NaCl с последующим введением по 1 мг/кг/ч. Отмена эуфиллина производится постепенно в связи с возможностью рецидива бронхиальной обструкции при быстрой отмене.

**Глюкокортикостероиды.** Глюкокортикостероиды назначают ингаляционно (суспензия будесонида — пульмикорт 0,5—1,0 мг через компрессионный небулайзер) или парентерально (дексаметазон 0,5—1,0 мг/кг/

сут, преднизолон 5 мг/кг/сут внутримышечно, внутривенно). При одновременном использовании бронхолитиков ингаляция бронхолитика предшествует ингаляции будесонида. Пациенты с тяжелым обострением БЛД, нуждающиеся в кислородной терапии, ИВЛ, а также имеющие признаки надпочечниковой недостаточности, получают терапию системными стероидами.

**Диуретики.** Морфология БЛД характеризуется склерозом легочных лимфатических сосудов. В результате этого при обострении заболевания могут усиливаться явления интерстициального отека, диагностируемые клинически (крепитация) и рентгенографически. Данное обстоятельство определяет включение в терапию обострения БЛД диуретиков (верошпирон 4 мг/кг/сут в два введения во второй половине дня), что отличает терапию обострения БЛД от лечения бронхолитита у детей без данного заболевания [10].

## Литература

1. *Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F., Jr. et al.* Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.*, 2000. P. 137 (6), 865—870.
2. *Navas L., Wang E., de Carvalho V., et al.* Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. *J. Pediatr.*, 1992. P. 121, 348—353.
3. *Овсянников Д. Ю.* Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2010. С. 48.
4. *Greenough A.* Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // *Ped. Resp. Rev.* 2009. P. 1 (10), 26—28.
5. *Simon A., Ammann R. A., Wilkesmann A. et al.* Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur. J. Pediatr.*, 2007. P. 166, 1273—1283.
6. *Патрушева Ю. С., Бакрадзе М. Д., Куличенко Т. В.* Диагностика и лечение острого бронхолитита у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011. № 3. С. 1, 5—11.
7. *Педиатрия: пер. с англ., доп. / под ред. Н. Н. Володина.* М.: ГЭОТАР, 1996. С. 308—313.
8. *Шабалов Н. П.* Детские болезни. Т. 1. СПб: Питер, 2008. С. 365—395.
9. *Greenough A.* Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // *Ped. Resp. Rev.* 2009. № 1 (10). P. 26—28.
10. *Богданова А. В., Бойцова Е. В., Мурыгина Г. Л.* Фармакотерапия при хронической обструктивной патологии легких у детей: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С. Ю. Каганова. М.: Медпрактика, 2002. С. 154—164.

## 10. Дифференциальная диагностика

Клинические и рентгенографические признаки БЛД неспецифичны, поэтому другие специфические этиологические факторы должны рассматриваться при проведении дифференциального диагноза. Они включают вирусные, бактериальные, грибковые инфекции (пневмония, в том числе аспирационная, сепсис и острый РДС, врожденный туберкулез), синдром аспирации мекония, ВПС и крупных сосудов (например, тотальный аномальный дренаж легочных вен), персистирующую легочную гипертензию новорожденных, легочную лимфангиоэктазию, химический аспирационный пневмонит, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, дефицит сурфактантного протеина В, обструкцию верхних дыхательных путей, иммунодефицитное состояние, гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеомаляцию.

Тяжелая ИЭЛ, врожденная лобарная эмфизема и приобретенная лобарная эмфизема (следствие грануляций бронхов), развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут симулировать рентгенографическую картину БЛД уже в первые три недели. В эти же сроки БЛД бывает сложно отличить от затянувшейся стадии выздоровления от РДС, пневмонии, легочного кровотечения. Кистозные/буллезные изменения на рентгенограммах органов грудной клетки у детей с БЛД требуют исключения также врожденной кистозной аденоматозной мальформации.

После трех недель жизни формирующаяся БЛД может потребовать дифференциального диагноза с другими формами хронических заболеваний легких у новорожденных — синдромом Вильсона — Микити, хронической легочной недостаточностью недоношенных, облитерирующим бронхиолитом. Кроме того, причиной хронической зависимости от респиратора и (или) потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть остеопения и рахит недоношенных, врожденная гипоплазия легких. Последняя может быть связана с врожденной диафрагмальной грыжей, синдромом Поттера (сочетание врожденных пороков развития почек, маловодия, гипоплазии легких и характерного фенотипа), длительным маловодием, отечной формой гемолитической болезни новорожденных, врожденной парвовирусной В19 инфекцией, другими причинами. Дифференциально-диагностические признаки БЛД с некоторыми респираторными заболеваниями неонатального периода представлены в табл. 19.

На амбулаторном этапе ведения возникает необходимость дифференциальной диагностики БЛД с другими хроническими заболеваниями легких — БЛД дифференцируют с муковисцидозом, бронхиальной астмой, врожденными пороками развития легких, облитерирующим бронхиолитом, эмфиземой легких, а также с синдромом Вильсона — Микити (табл. 20).

Дифференциальная диагностика БЛД у новорожденных

Заболевание	БЛД	РДС	ИЭЛ	Пневмония	САМ	ВЛЭ	СВМ	ХЛНН	ВКАМ
Этиология, патогенез, патоморфология	Недоразвитие легких, оксигенотерапия, ИВЛ, инфекция, постнатальный фиброз легкого	Первичный дефицит сурфактанта в связи с незрелостью легких, недоношенностью	Баротравма в связи с высоким РПР, разрыв альвеол, проникновение воздуха в интерстиций	Бактериальная, грибковая, вирусная этиология, воспалительная инфильтрация	Асфиксия с пассажем мекония, аспирация мекония, химический пневмонит, «воздушные ловушки»	Порок развития хряща бронхов, эндобронхиальная обструкция (слизь, складка слизистой оболочки), клапанный механизм	Неизвестна	Слабость межреберных мышц, приводящая к дисторсии (сжатию) грудной клетки во время вдоха в течение первого месяца жизни	Аденоматозная пролиферация терминальных бронхиол в фетальном периоде, внутренняя поверхность кист выстлана кубическим эпителием
Эпидемиология	У 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ	У 50–80% недоношенных с ГВ менее 28 недель, массой тела менее 1000 г	У 30–40% недоношенных (ГВ менее 28 недель, масса тела менее 1200 г), получающих ИВЛ с положительным давлением	У 1% доношенных детей, у 10% — недоношенных, у 40% новорожденных, находящихся на ИВЛ	Возникает у доношенных и переносенных новорожденных	Гендерная предрасположенность (мальчики: девочки — 3 : 1)	Редкое заболевание недоношенных детей с ГВ менее 32 недель, массой тела менее 1500 г	Редкое заболевание недоношенных детей с ГВ менее 28 недель, массой тела менее 1200 г	Редкое врожденное заболевание легких
Возраст	После 2 недели жизни	Первые 6 часов после родов	Первые дни жизни	Любой	Первые сутки жизни	Любой	7–35 день жизни	С первых дней жизни	Любой

Клиническая картина	Тахипноэ, одышка, тахикардия, ослабление дыхания, хрипы, цианоз, кислородозависимость	Дыхательная недостаточность после родов, экспираторный стрidor, цианоз, тахипноэ, одышка	Симптомы дыхательной недостаточности у ребенка, находящегося на ИВЛ	Тахипноэ, одышка, влажные хрипы, гипотермия	Тяжелая асфиксия, меконисальные околоплодные воды, бледность/цианоз, одышка, хрипы	Тахипноэ, одышка, кашель, цианоз, ослабление дыхания и вздутие грудной клетки над областью поражения, хрипы	Тахипноэ, одышка, хрипы, кислородозависимость, приступы апноэ	Апноэ, тахипноэ, возможна брадикардия, кислородозависимость с $FiO_2$ 30—40%	Асцит у плода (71%), клиника РДС после рождения у $\frac{2}{3}$ младенцев, у $\frac{1}{5}$ нет клинических проявлений
Рентгенография органов грудной клетки	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями, или равномерное затенение («загущенность»)	Диффузная сетчатость легочного рисунка, воздушная бронхограмма, «белые легкие»	Линейная форма (неразветвленные тени длиной 3—8 мм, шириной 2 мм). Кистозно-подобная форма, степени: I — пузырьки газа до 1 мм, II — до 2 мм, III — более 2 мм, буллезная трансформация	Очаговые инфильтративные тени, усиление легочного рисунка	Двусторонние инфильтраты, участки эмфиземы, «снежная буря», пневмоторакс и пневмомембристинум (20—40%)	Перерастянутый сегмент или доля легкого (левая верхняя — 43%, правая верхняя — 20%), компрессия рязом расположенных участков, смещение средостения	Неравномерность вентиляции, грубые лентообразные уплотнения, буллы, особенно в верхних отделах легкого	Диффузная неочетливость, «дымка», «туман» (признаки альвеолярного отека) без кистозных изменений	Дольчатые, кистозные образования вместо нормальной структуры легких, обычно односторонние (80%), смещение средостения в противоположную сторону (87%)

**Дифференциальная диагностика БЛД [по 2]**

Симптомы	Нозологическая форма				
	БЛД	БА	ПРЛ	МВ	ОБ
Начало с момента рождения	+++	—	+—	+—	—
Недоношенность, РДС в раннем неонатальном периоде	+++	—+	+—	—	—+
Задержка физического развития	+++	—	+—	+++	—+
Эффективность базисной противовоспалительной терапии	++	+++	—	—	—
Наличие локальной легочной симптоматики	—+	—	+—	+—	++
Признаки хронической гипоксии, легочного сердца	++	—	—+	++	—+
Признаки мальабсорбции	—	—+*	—	+++	—
Отягощенный семейный анамнез по БА и (или) аллергическим заболеваниям	—+	+++	—	—	—
Внелегочные аллергические заболевания	—+	+++	—	—+	—

*Примечание.* ПРЛ — порок развития легкого; МВ — муковисцидоз; ОБ — облитерирующий бронхолит; — — нехарактерный симптом; —+ — встречающийся эпизодически симптом; +— — симптом непостоянный; ++ — характерный симптом; +++ — патогномичный симптом.  
\*Возможно при пищевой аллергии.

Сложность дифференциального диагноза со всеми перечисленными заболеваниями связана с возможностью их одновременного наличия у одного больного и коморбидностью с БЛД. Это еще раз подтверждает необходимость длительного катамнестического наблюдения данной категории больных.

## Литература

1. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.
2. Шабалов Н. П. Детские болезни. Т. 1. СПб.: Питер, 2008. С. 928.

## 11. Осложнения и сопутствующие заболевания

Для детей с БЛД в неонатальном периоде типичны развитие пневмоторакса, пневмомедиастинума, интерстициальной эмфиземы легких. Указанные проявления объединяются в синдром «утечки воздуха», являющийся важным предиктором развития заболевания. Так, БЛД развивается у 75% выживших детей с ИЭЛ [1]. ИЭЛ может быть локализованной, односторонней и генерализованной. Причиной локализованной ИЭЛ обычно является нарушение положения интубационной трубки.



При односторонней ИЭЛ наряду с щадящей вентиляционной поддержкой используется селективная интубация и позиционная терапия (положение на боку на стороне поражения), при генерализованной — смягчение режимов вентиляции (уменьшение РЕЕР и времени вдоха), при неэффективности консервативной терапии — хирургическое лечение. У пациентов с БЛД часто встречаются приступы цианоза вследствие коллапса и обструкции дыхательных путей (результат трахеобронхомаляции после длительной интубации или инфекции), острого легочного сердца или ишемии миокарда [2]. Дети с тяжелой БЛД во время таких приступов становятся возбужденными, бледно-цианотичными. У некоторых из них отмечается брадикардия, которая может приводить к сердечной недостаточности с быстрым и выраженным ухудшением газового состава крови. Подобные эпизоды корригируются увеличением концентрации кислорода в дыхательной смеси, использованием диуретиков, НСРАР или ИВЛ, если потребуется. Другими проблемами у детей с БЛД являются пневмонии, сепсис, чаще с гиперергическим вариантом течения [3], а также срыгивания, рвоты, аспирация пищевых масс, нарушение питания типа гипостатуры, рахит и остеопения недоношенных, анемия, дисбактериоз кишечника. Тяжесть состояния детей с БЛД усугубляется также сопутствующими неврологическими нарушениями (ВЖК, ПВЛ и др.), ретинопатией недоношенных, нейросенсорной тугоухостью. Описывают характерный неврологический статус ребенка с БЛД, проявляющийся движениями, сходными с экстрапирамидальными, в том числе по типу дискинезий, затрагивающих орально-буккальные отделы. Морфологические исследования у детей с БЛД выявляют снижение числа астроцитов в головке хвостатого ядра, бледном шаре и таламусе [4, 5].

Длительность, тяжесть и прогноз БЛД определяется развитием осложнений и наличием ассоциированных (коморбидных) заболеваний, которые связаны как с недоношенностью и в целом характерны для нее, так и с общностью этиологических и патогенетических факторов (ИВЛ, оксидантный стресс, системное воспаление) БЛД и данных заболеваний (табл. 21).

*Таблица 21*

***Осложнения и ассоциированные заболевания у детей с БЛД [6]***

<b>Осложнение, ассоциированное заболевание</b>	<b>Частота, %</b>
Приобретенный субглоточный стеноз	9,8—12,8
Бронхиальный стеноз/гранулема	1,2—36
Трахео/bronхомаляция	16—45
Апноэ	38—100
Бронхиальная астма	9,9—22,9
Системная артериальная гипертензия	13—43
Легочная гипертензия	25,7

Задержка роста, нарушения физического развития, гипотрофия	25—40
Анемия	62,6—74,8
Задержка психомоторного развития, нарушения когнитивного развития	14—80
Снижение слуха	20—50
Детский церебральный паралич	11—13,6
Перивентрикулярная лейкомаляция	8—22,4
Внутрижелудочковые кровоизлияния	44—75,7
Гидроцефалия	10,4—15,4
Ретинопатия недоношенных	65,1—69,6
Врожденные пороки развития легких	17—46
Сепсис	20,9—60

Таким образом, БЛД является мультидисциплинарной проблемой современной медицины. Эксперты Американского торакального общества расценивают ее как одно из проявлений мультиорганного заболевания [7]. Наличие у ребенка сопутствующей патологии важно учитывать при определении программы индивидуального ведения каждого пациента с БЛД. В табл. 22 приведены показания для проведения консультации детей с БЛД специалистами.

Таблица 22

***Возможные показания к консультации специалистами детей с БЛД [6]***

- Пульмонолог: диагностика и дифференциальная диагностика БЛД и ведение больного
- Невропатолог: диагностика и лечение сопутствующей неврологической патологии (церебральная ишемия, ВЖК, ПВД) и ее исходов
- ЛОР: при подозрении на постинтубационный стеноз гортани и трахеи, периферических апноэ, глухоту
- Окулист: мониторинг развития, профилактика и лечение ретинопатии недоношенных
- Кардиолог: при развитии системной и легочной гипертензии, легочного сердца
- Гастроэнтеролог, диетолог: при тяжелой гипотрофии, гастроэзофагеальном рефлюксе
- Аллерголог-иммунолог: при развитии бронхиальной астмы, других аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояниях
- Эндоскопист: эндоскопические исследования
- Торакальный хирург: при подозрении на врожденный порок развития легких (врожденные лобарная эмфизема, диафрагмальная грыжа, кисты легких, кистозная аденоматозная мальформация и др.), приобретенной лобарной эмфиземе, ателектазе, трахеобронхомегалии, — маляции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- Нейрохирург: при развитии окклюзионной гидроцефалии

Такие состояния, как трахеобронхомегалия/-маляция, гастроэзофагеальный рефлюкс, легочная гипертензия, могут пролонгировать кислородную зависимость. Трахеобронхомегалия/-маляция диагностируется с помощью трахеобронхоскопии или трахеобронхографии. Может быть предложено лечение, включающее баллонную дилатацию стенози-

рованных дыхательных путей или аортопексию. Золотым стандартом в диагностике ГЭР является 24-часовое мониторирование рН. Неэффективность диетической и позиционной коррекции патологических срыгиваний является основанием для медикаментозного (антациды) и хирургического (фундопликация) лечения.

В лечении легочной гипертензии у детей с БЛД используются каптоприл (капотен) и силденафил. Рекомендуемая начальная доза каптоприла 0,01—0,05 мг/кг перорально каждые 8—12 часов. Силденафил — мощный и селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. В настоящее время в России зарегистрированы два препарата силденафила, торговые названия «Виагра», «Ревацио». У препарата «Виагра» среди показаний не указана ЛГ. Использование силденафила у новорожденных рассматривается как экспериментальный метод терапии стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии [8, 9]. Дозировка силденафила: «Ревацио» вводится внутривенно, нагрузочная доза 0,4 мг/кг за 3 часа, с последующей постоянной инфузией 1,6 мг/кг в сутки (0,067 мг/кг в час); перорально «Ревацио» или «Виагра»: 0,5—2 мг на 1 кг массы тела каждые 6—12 часов, также есть данные об использовании значительно большей дозировки — некоторые авторы успешно использовали дозировку 3 мг/кг перорально каждые 6 часов [9, 10]. При назначении данных препаратов рекомендуется постоянный контроль артериального давления и уровня оксигенации, оценить эффективность позволяет Эхо-КГ с определением показателя давления в легочной артерии.

Частота БА у детей с БЛД выше популяционной и составляет 11—19% [6, 11, 12]. Вместе с тем это два отдельных заболевания с некоторыми сходными симптомами, но с отличными механизмами развития, факторами риска, ответом на лечение и естественным течением. Бронхообструктивный синдром при БЛД не сопровождается увеличением сывороточного IgE, его повышение в ряде случаев может быть связано с RSV-инфекцией. У детей школьного возраста и подростков с БЛД в анамнезе отмечены частичный ответ на  $\beta_2$ -агонисты, свидетельствующий о необратимой бронхиальной обструкции, нормальные значения выдыхаемого NO. Термин «БА» у детей с БЛД может использоваться с большой осторожностью. К верифицирующим БА процедурам у детей с БЛД относятся аллергологическое обследование, бронхофонография, исследование ФВД. Терапия БА у детей с БЛД проводится по общим принципам. Необходима своевременная ранняя диагностика сопутствующей патологии с включением в диагностические программы современных методов лучевой диагностики и бронхологического обследования.

До 70% больных БЛД страдают ретинопатией недоношенных (РН), при этом БЛД не оказывает влияния на течение РН [13]. По современным представлениям РН — это мультифакторное заболевание, частота

возникновения и тяжесть проявлений которого обусловлены влиянием различных перинатальных факторов риска, оказывающих неблагоприятное воздействие на незрелую сетчатку недоношенного ребенка. Иногда данное заболевание встречается у более зрелых детей с большей массой при рождении, однако в таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с генетически обусловленными пролиферативными (семейной экссудативной витреоретинопатией, болезнью Норри) или с воспалительными заболеваниями сетчатки. Частота развития РН, как и БЛД, снижается при поддержании у ребенка низких уровней  $\text{SaO}_2$ . В настоящее время в литературе представлено множество данных, указывающих на резкое снижение частоты этих заболеваний при изменении протокола кислородотерапии. По данным РКИ установлено, что поддержание низкой  $\text{SaO}_2$  снижает частоту тяжелых форм РН на 50% (с 20,9 до 9,5%), БЛД — на 25% (с 40,8 до 29,7%) [14]. После того как был принят протокол поддержания уровня  $\text{SaO}_2$  между 88 и 92%, частота пороговой РН (нуждающейся в коагуляции сетчатки) снизилась с 32,2 до 16,7% [15]. Негативно влияют на частоту возникновения тяжелых форм РН резкие колебания уровня кислорода, приводящие к чередованию гипоксических и гипероксических состояний. Немаловажна в профилактике пролиферативной РН постепенная отмена кислорода.

## Литература

1. Любименко В. А., Мостовой А. В., Иванов С. Л. Высоочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии. М., 2002. С. 126.
2. Столл Б. Дж., Клигман Р. М. Поражения дыхательных путей // в кн.: Берман Р. Э., Клигман Р. М., Джонсон Х. Б. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 371—399.
3. Шабалов Н. П. Неонатология. Т. 2. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 640.
4. Perlman J. M., Volpe J. J. Movement disorder of premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia: a new syndrome. *Pediatrics.*, 1989. P. 84, 215—218.
5. Федорова Л. А. Неврологические исходы недоношенных детей с хронической патологией легких // Вопросы практической педиатрии, 2010. № 5. Приложение 1. С. 87—88.
6. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.
7. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003. P. 168, 356—396.
8. Янг Т., Мангум Б. Неофакс 2006. М.: Веретя, 2006. С. 332.

9. *Caputo S., Furgolo G. et al.* Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2010; Sept. № 11 (9). P. 704—706.

10. *Mourani P. M., Sontag M. K., Ivy D. D., Abman S. H.* Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J. Pediatr.*, 2009, March. № 154 (3). P. 379—384.

11. *Давыдова И. В.* Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. С. 48.

12. *Старевская С. В.* Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. материалов конгресса (тезисы докладов). М., 2010. С. 464.

13. *Weintraub Z., Carmi N., Elouti H., Rumelt S.* The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can. J. Ophthalmol.* 2011. № 46 (5). С. 419—424.

14. *Saugstad O. D., Aune D.* In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2011. № 100 (1). С. 1—8.

15. *Tokuhiro Y., Yoshida T., Nakabayashi Y., et al.* Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity (ROP) in infants of less than 33 weeks gestation. *Pediatr. Int.*, 2009; March. 24.

## 12. Обучение родителей

Экспертами ATS [1] предлагается целая программа обучения родителей детей с БЛД перед выпиской, которая может явиться основой для бесед лечащего врача перед выпиской ребенка с БЛД, проведения занятий в специальных школах (табл. 23).

Таблица 23

### Темы для обучения родителей детей с БЛД перед выпиской

Тема	Компоненты обучения
БЛД	Природа болезни, осложнения, контроль
Оценка	Витальные признаки (температура, пульс, частота дыхания). Оценка цвета кожных покровов, вариантов дыхания, одышки. Аускультация легких. Баланс жидкости, тургор мягких тканей. Неврологический статус. Изменения в аппетите, поведении. Использование кардиореспираторного монитора (при необходимости)
Уход	Купание, пеленание, уход за кожей. Иммунизация. Развитие. Домашняя безопасность
Питание	Диета, важность увеличения веса, белковая дотация. Разведение смеси. Методы кормления. Методы, направленные на стимуляцию сосания. Кормление через зонд. Профилактика ГЭР

Медикаментозное лечение	Название препаратов, цель назначения. Дозировка, схема, частота применения. Метод введения. Побочные эффекты. Мониторинг. Пропуск или повторение дозы. Хранение, безопасность
Кислород	Цель, расход. Концентраторы кислорода. Методика. Определение потока. Обслуживание оборудования. Отлучение от кислорода. Техника оксиметрии и интерпретация. Безопасность
Респираторная терапия	Цель, частота процедур. Методы. Правила проведения небулайзерной терапии. Физиотерапия. Кинезитерапия
Контроль инфекций	Профилактика RSV-инфекции (паливизумаб). Ограничение контактов. Техника мытья рук. Иммунопрофилактика
Экстренная терапия	Когда, куда и к кому обращаться при обнаружении признаков неотложного состояния. Догоспитальная помощь. Техника сердечно-легочной реанимации. Номера необходимых телефонов
Путешествие	Портативные концентраторы кислорода, небулайзеры. Путешествие в самолете с кислородом

Таким образом, родители ребенка, больного БЛД, в доступной форме должны быть информированы о природе, признаках, осложнениях, лечении и прогнозе заболевания. Родители должны быть обучены:

- технике ингаляционной и кислородотерапии, если они проводится дома;

- диагностике дыхательной недостаточности (по частоте дыхания, свистящему дыханию, при помощи пульсоксиметрии), действиям при развитии обострений заболевания;

- технике сердечно-легочной реанимации;

- методам профилактики респираторных инфекций, среди которых ведущее место занимает пассивная профилактика RSV-инфекции с помощью препарата моноклональных антител паливизумаба;

- комплексу пассивных дыхательных упражнений и массажа с рекомендациями регулярных занятий [2].

Родители больного ребенка нуждаются в психологической помощи, поскольку течение БЛД непредсказуемо, а выздоровление может быть очень медленным. Родители детей с тяжелой БЛД, в особенности кислородозависимых и находящихся на домашней оксигенотерапии, часто поражены постоянным беспокойством как до, так и после выписки из стационара. У них могут развиваться серьезные ментальные расстройства. Опасения могут вызывать отмена терапии, в частности кислорода и ингаляций, в особенности при их длительном проведении, отдаленный прогноз респираторной функции, интеллектуального развития. В этих случаях родителям может понадобиться психологическая помощь.

Дома рекомендуется минимизация контактов с инфекционными больными, исключение пассивного курения, у детей с предрасположенностью к атопии — гипоаллергенный режим. Целесообразно рекомендовать родителям установить в комнате больного ребенка увлажнитель

воздуха (очиститель), желательно с мониторингом уровня влажности с помощью гигрометра (не ионизатор!).

С учетом длительности сохраняющегося патологического процесса в органах дыхания требуется реабилитация ребенка с БЛД начиная с первого года жизни. Данной группе пациентов необходимо рекомендовать создание индивидуальных программ под контролем врачей центров реабилитации, закаливающие процедуры.

Дети, перенесшие БЛД, нуждаются в регламентации двигательного режима. Необходимо рекомендовать занятия лечебной физкультурой, дыхательную гимнастику, массаж. Важно проведение кинезитерапии. С возрастом данная группа пациентов должна заниматься доступными видами спорта — плаванием, коньками, лыжами, гимнастикой без соревнований и сдачи спортивных нормативов.

С родителями детей, перенесших БЛД, необходимо обсуждать возможности социализации детей. Требуется объяснять особенности подготовки детей с БЛД к посещению детских учреждений.

Дети, перенесшие БЛД, составляют группу риска развития хронической обструктивной болезни легких во взрослом состоянии. Поэтому важна профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать данное заболевание, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями. К профессиям, связанным с повышенным риском хронической обструктивной болезни легких, относятся: шахтеры; строительные рабочие, связанные с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

## Литература

1. *Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al.* American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003. P. 168, 356—396.
2. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.

## 13. Медико-социальная экспертиза

До 4% детей с БЛД нуждаются в оформлении инвалидности. У детей с БЛД в возрасте до 5 лет определение степени нарушения/ограничения жизнедеятельности основывается главным образом на результатах клинической оценки симптомов и физикального обследования. В направлении в учреждение МСЭ и оформлении инвалидности нуждаются дети с тяжелой БЛД с развитием ХДН II степени и гипоксемией (SaO<sub>2</sub>

75—89%,  $\text{PaO}_2 \geq 40\text{—}59$  мм рт. ст.), тяжелой легочной гипертензией и хроническим легочным сердцем. Данные категории пациентов нуждаются в льготном лекарственном обеспечении, обеспечении средствами доставки препаратов в дыхательные пути (небулайзерами, спейсерами), концентраторами кислорода и пульсоксиметрами. Такие дети также первые кандидаты для иммунопрофилактики RSV-инфекции паливизумабом. Инвалидность в связи с БЛД может быть установлена детям до достижения трехлетнего возраста, после трех лет инвалидность может быть установлена в связи с неблагоприятным исходом БЛД или альтернативным заболеванием [1, 2].

## Литература

1. Дементьева Г. М., Кузьмина Т. Б., Балева Л. С. и др. Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997. С. 1, 21—25.
2. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.

## 14. Состояние респираторной системы у детей с БЛД в анамнезе

Бронхолегочная дисплазия является многофакторным заболеванием. На формирование и течение БЛД влияет много причин, включая гестационный возраст при рождении, особенности течения бронхолегочного процесса, методы вентиляции легких, лекарственную терапию, наличие осложнений и т. д. Большинство этих факторов влияют на структуру легких, и дальнейшее течение бронхолегочного процесса зависит от степени повреждения дыхательных путей и легочной ткани. Важное значение имеют деструкция эпителия и фибропластические процессы в легочной ткани, а также задержка развития и формирования альвеол и сосудов легких. Многообразие морфологических изменений при различных формах БЛД (табл. 5) отражается на клинической симптоматике бронхолегочного процесса.

В тяжелых случаях БЛД требует интенсивной терапии в неонатальном периоде и активного наблюдения и лечения в первые три года жизни. Многочисленные исследования показывают, что с возрастом состояние больных улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Вместе с тем в дальнейшем у значительного числа этих больных формируются бронхолегочные процессы,



имеющие хроническое течение как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются в зрелом возрасте. У таких детей нередко проявления бронхообструктивного синдрома, снижение толерантности к физической нагрузке вследствие снижения вентиляционного резерва. Больные с БЛД больше подвержены респираторным заболеваниям в детском возрасте [1]. В больных с БЛД могут выявляться различные варианты течения заболеваний в зависимости от распространенности и степени поражения тех или иных отделов респираторного тракта.

С возрастом у большинства больных отсутствуют признаки бронхолегочного процесса, даже на фоне острых респираторных заболеваний, при этом могут быть остаточные изменения на рентгенограмме грудной клетки. Тем не менее исследование функции внешнего дыхания у подростков и взрослых с БЛД в анамнезе и не имеющих респираторных жалоб выявляет признаки гиперреактивности бронхов и снижение толерантности к физической нагрузке. У этих лиц также отмечалась более высокая заболеваемость БА и эмфиземой легких по сравнению с лицами, не болевшими БЛД [2—6].

*Бронхообструктивный синдром* сохраняется у детей с классической БЛД в течение первых лет жизни. Обычно он имеет постоянный характер, усиливается на фоне обострений заболевания или при присоединении ОРВИ. Бета-2 агонисты малоэффективны. При сравнении функции внешнего дыхания у детей, родившихся недоношенными и перенесшими БЛД, и недоношенных без БЛД показано, что у детей первой группы чаще выявляются признаки БОС [7]. Вместе с тем положительная клиническая динамика, характерная для детей с БЛД, отражается и на показателях функции внешнего дыхания. Исследование функционального остаточного объема у детей с БЛД и в динамике до 3 лет показало, что показатели улучшались с 50% от нормы в 1 месяц до 80% к 36 месяцам [8]. Бронхообструктивный синдром — один из ведущих симптомокомплексов у больных с БЛД, но признаки БА выявляются достаточно редко [1], несмотря на часто выявляемую гиперреактивность бронхов. Большинство детей с БЛД к 7 и 10 годам имели положительный метахолиновый тест, но признаков БА не отмечалось [9].

*Хронический бронхит* у детей в исходе БЛД диагностируется при наличии постоянных симптомов в виде продуктивного кашля и разнокалиберных влажных хрипов в легких, нарастающих при обострениях заболевания (2—3 раза в год). При рентгенографическом исследовании в периоде ремиссии выявляются неравномерное повышение прозрачности легочной ткани, усиление и деформация легочного рисунка, преимущественно в заднее-нижних отделах легких, пневмофиброз с признаками объемного уменьшения пораженных сегментов, множественные лентообразные уплотнения. На момент обострения заболевания нарастают повышение пневматизации, интерстициальные

реакции, утолщение стенок бронхов с деформацией их просвета. *Облитерирующий бронхиолит* может быть диагностирован у детей в исходе БЛД с персистирующими одышкой и стойкой, как правило, локальной, аускультативной симптоматикой в виде крепитирующих хрипов в периоде ремиссии заболевания. Облитерирующему бронхиолиту сопутствуют легочная гипертензия и бронхоэктазы. При обострении заболевания на фоне ОРЗ отмечается усиление кашля с отделением гнойно-слизистой мокроты, нарастает одышка, аускультативно на фоне ослабленного дыхания определяется обилие мелкопузырчатых хрипов. В периоде ремиссии на рентгенограммах органов грудной клетки отмечаются выраженное вздутие, повышение прозрачности легкого, обеднение легочного сосудистого рисунка на периферии, неомогенность вентиляции, локальные фиброэктотические изменения. В периоде обострения рентгенологическая симптоматика усиливается и проявляется нарастанием пневматизации легочной ткани, могут отмечаться явления интерстициального отека. Предрасполагающими факторами к развитию данного исхода БЛД является синдром хронической аспирации на фоне органического поражения ЦНС, тяжелое течение БЛД [10, 11].

*Бронхоэктазы и локальный пневмосклероз* также являются морфологической находкой у ряда больных БЛД, при этом они могут быть клинически значимы в старшем возрасте.

Таким образом, диагнозы респираторной патологии у детей с БЛД в анамнезе (старше трех лет) должны устанавливаться в соответствии с МКБ-10, Классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (2008). Сведений о частоте различных исходов БЛД, сформированных на ее фоне рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей в настоящее время недостаточно. Безусловно, дети с БЛД в анамнезе, став взрослыми, могут стать группой с потенциальным риском развития хронической обструктивной болезни легких, однако необходимы масштабные исследования для подтверждения такой возможности.

## Литература

1. *Hayes D. J., Meadows T., Murphyc B., et al.* Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011. № 20 (2). P. 128—133.
2. *Vrijlandt E. J., Gerritsen J., Boezen H. M., et al.* Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2006. № 173 (8). P. 890—896.
3. *Halvorsen T., Skadberg B. T., Eide G. E., et al.* Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr.* 2004. № 93 (10). С. 1294—1300.

4. *Wong P. M., Lees A. N., Louw J., et al.* Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008. № 32 (2). P. 321—328.
5. *Northway W. H. Jr., Moss R. B., Carlisle K. B., et al.* Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.*, 1990. № 323 (26). P. 1793—1799.
6. *Doyle L. W., Faber B., Callanan C., et al.* Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006. № 118 (1). P. 108—113.
7. *Gross S. J., Iannuzzi D. M., Kveselis D. A., Anbar R. D.* Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J. Pediatr.* 1998. № 133 (2). P. 188—192.
8. *Gerhardt T., Hehre D., Feller R., et al.* Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J. Pediatr.* 1987. № 110 (3). P. 448—456.
9. *Blayney M., Kerem E., Whyte H., O'Brodovich H.* Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J. Pediatr.* 1991. № 118 (2). P. 201—206.
10. *Бойцова Е. В.* Облитерирующий бронхиолит у детей // в кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: Руководство для врачей / под ред. А. Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004. С. 285—302.
11. *Овсянников Д. Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. С. 152.

## Приложения

Приложение 1

### Лекарственные средства для профилактики и лечения БЛД

Группа	Препарат	Дозировка
Сурфактанты	Порактант альфа (Куросурф), суспензия для эндотрахеального введения 80 мг/мл	2,5 мл/кг (200 мг/кг) однократно, затем при необходимости 1,25 мл (100 мг/кг) повторно через 6–12 часов эндотрахеально
Системные глюкокортико-стероиды	Дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл	0,075 мг/кг на дозу каждые 12 часов в течение 3 дней, 0,05 мг/кг на дозу каждые 12 часов в течение 3 дней, 0,025 мг/кг на дозу каждые 12 часов в течение 2 дней и 0,01 мг/кг на дозу каждые 12 часов в течение 1–2 дней внутривенно медленно
Ингаляционные глюкокортико-стероиды	Будесонид (Пульмикорт), раствор для ингаляций Небулы по 2 мл, 1 мл — 500 мкг или 250 мкг	400–500 мкг/сут в 1–2 введения через компрессионный небулайзер
	Беклометазон, дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 50 мкг	По 1 дозе каждые 12 часов через спейсер (аэроchамбер)
	Флутиказон (Фликсотид), дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 50 мкг	По 2 дозы каждые 12 часов через спейсер (аэроchамбер)
Метилксантины	Теofilлин	Новорожденные: начальная доза — 8 мг/кг, поддерживающая — 4–8 мг/кг перорально
	Аминофиллин (Эуфиллин)	Новорожденные: доза насыщения — 6–8 мг/кг внутривенно в течение 30 мин или перорально, поддерживающая доза — 1,5–3 мг/кг перорально или внутривенно медленно через каждые 8–12 часов
	Кофеина цитрат	Новорожденные: доза насыщения — 20–25 мг/кг, поддерживающая доза — 5–8 мг/кг внутривенно в течение 30 минут
$\beta_2$ -агонисты короткого действия	Сальбутамол (Вентолин), раствор для ингаляций 1 мг/1 мл: ампулы 2,5 мл	Новорожденные: 0,1–0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер

$\beta_2$ -агонисты короткого действия	Сальбутамол (Вентолин), раствор для ингаляций 1 мг/1 мл: ампулы 2,5 мл	Дети старше 1,5 лет: средняя начальная доза сальбутамола, вводимого ингаляционно с помощью небулайзера, составляет 2,5 мг, но может быть увеличена до 5 мг. Ингаляции можно повторять 4 раза в сутки
	Сальбутамол (Вентолин), дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 100 мкг	По 1 ингаляции каждые 6—8 часов в день через спейсер (аэроочамбер)
	Фенотерол (Беротек), раствор для ингаляций 1 капля = 50 мкг фенотерола гидробромида	Дети до 6 лет (с массой тела менее 22 кг): около 50 мкг/кг на прием (5—20 капель = 0,25—1 мг) до 3 раз в день Дети от 6 до 12 лет: 0,25—0,5 мл (5—10 капель = 0,25—0,5 мг фенотерола гидробромида)
М-холинолитики	Ипратропия бромид (атровент), раствор для ингаляций 250 мкг/1 мл, 1 капля = 0,0125 мг ипратропия бромида	Новорожденные: 75—175 мкг каждые 6—8 часов через небулайзер Дети до 6 лет: по 0,4—1,0 мл (8—20 капель = 0,1—0,25 мг) 3—4 раза в день Дети от 6 до 12 лет: по 1,0 мл (20 капель = 0,25 мг) 3—4 раза в день. Максимальная суточная доза — 4 мл (1 мг)
	Ипратропия бромид (атровент), дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза — 20 мкг	По 1 дозе каждые 6—8 часов через спейсер (аэроочамбер)
$\beta_2$ -агонист + М-холинолитик	Ипратропиум бромид + фенотерол (Беродуал), раствор для ингаляций В 1 мл (20 капель) — фенотерола гидробромида 500 мкг, ипратропия бромида 250 мкг	Дети младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг): 1 капля на кг массы тела (на одну дозу), но не более 0,5 мл (10 капель) (на одну дозу) до 3—4 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 1,5 мл Дети 6—12 лет: 0,5—1 мл (10—20 капель) до 4 раз в сутки
	Беродуал Н, дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе — фенотерола гидробромида 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг	По 1 дозе каждые 6—8 часов через спейсер (аэроочамбер)
Мочегонные	Гидрохлортиазид	1—2 мг/кг каждые 12 часов перорально

Мочегонные	Фуросемид (Лазикс)	0,5—1 мг/кг/сут парентерально или 2 мг/кг/сут перорально в 1—3 введения
	Спиронолактон (Верошпирон)	2—4 мг/кг/сут в 1—2 приема перорально
Вазодилататоры	Каптоприл	0,01—0,05 мг/кг каждые 8—12 часов перорально
	Силденафил	0,3—1 мг/кг каждые 6—12 часов, максимальная доза — 8 мг/кг/сут перорально
Метилксантины	Теofilлин	1—3 мг/кг/сут каждые 8—12 часов перорально
	Эуфиллин	1,5—3 мг/кг/сут, максимально — до 6 мг/кг/сут, с интервалом введения 12 часов в/в
	Цитрат кофеина	Доза насыщения — 20—25 мг/ кг, поддерживающая доза 5—8 мг/кг в/в в течение 30 минут, внутрь однократно
Нестероидные противо- воспалительные препараты	Ибупрофен (Педеа), раствор 10 мг/2 мл	Три внутривенные введения с интервалом в 24 часа. 1-я инъекция: 10 мг/кг, 2-я и 3-я инъекции: 5 мг/кг
Моноклональные антитела против PCB	Паливизумаб (Синагис), флаконы по 50 или 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора 100 мг/мл	15 мг/кг внутримышечно, 3—5 инъекций с интервалом 25 ± 10 дней

**Суточные дозы (мг/кг/сут) и частота введения антибиотиков  
для новорожденных детей**

Антибиотик	Путь введения	Дети 0—4 недели	Дети первой недели жизни	Дети 7 дней и старше		
		масса тела менее 1200 г	масса тела 1200—2000 г	масса тела более 2000 г	масса тела 1200—2000 г	масса тела более 2000 г
<b>Аминогликозиды*</b>						
Амикацин	в/в, в/м	7,5 в 1 введение	15 в 2 введения	15—20 в 2 введения	15—20 в 2 введения	30 в 3 введения
Гентамицин	в/в, в/м	2,5 в 1 введение	5 в 2 введения	5 в 2 введения	5—7,5 в 2—3 введения	7,5 в 3 введения
<b>Антистафилококковые пенициллины</b>						
Оксациллин	в/в, в/м	50 в 2 введения	50—100 в 2 введения	75—150 в 3 введения	75—150 в 3 введения	100—200 в 4 введения
<b>Карбапенемы</b>						
Имипенем/циластатин	в/в	50 в 2 введения	50 в 2 введения	50 в 2 введения	75 в 3 введения	75 в 3 введения
<b>Цефалоспорины</b>						
Цефотаксим	в/в, в/м	100 в 2 введения	100 в 2 введения	100—150 в 2—3 введения	150 в 3 введения	150—200 в 3—4 введения
Цефтазидим	в/в, в/м	100 в 2 введения	100 в 2 введения	100—150 в 2—3 введения	150 в 3 введения	150 в 3 введения
Цефтриаксон**	в/в, в/м	50 в 1 введение	50 в 1 введение	50 в 1 введение	50 в 1 введение	50—75 в 1 введение
Эритромицин	Per os	20 в 2 введения	20 в 2 введения	20 в 2 введения	30 в 3 введения	30 в 3 введения
<b>Оксазолидинон</b>						
Метронидазол	в/в, per os	7,5 в 1 введение	7,5 в 1 введение	15 в 2 введения	15 в 2 введения	30 в 2 введения
<b>Пенициллины</b>						
Ампициллин	в/в, в/м	50—100 в 2 введения	50—100 в 2 введения	75—150 в 3 введения	75—150 в 3 введения	100—200 в 4 введения
<b>Гликопептиды</b>						
Ванкомицин	в/в	15 в 1 введение	30 в 2 введения	30 в 2—3 введения	30 в 2—3 введения	30 в 3 введения

Примечания:

\* Аминогликозиды у детей с массой тела менее 1200 г в течение первой недели жизни целесообразно вводить через 18—24 ч.

\*\* Цефтриаксон не назначают при гипербилирубинемиях, особенно недоношенным.

### *Дозы парентерально назначаемых антибиотиков*

*(Необходимо учитывать возрастные ограничения при назначении препаратов)*

Препарат		Доза	Кратность и способ введения
Пенициллины	Ампициллин	100 мг/кг/сут	3—4 раза в сутки; внутримышечно
Цефалоспорины	Цефуроксим	50—100 мг/кг/сут	3 раза в сутки; внутримышечно
	Цефотаксим	50—100 мг/кг/сут	3 раза в сутки; внутримышечно
	Цефтриаксон	50—75 мг/кг/сут	1 раз в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Цефтазидим*	30—100 мг/кг/сут	2—3 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Цефоперазон*	50—100 мг/кг/сут	3 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Цефепим*	50—100 мг/кг/сут	2—3 раза в сутки; внутривенно
Карбапенемы	Эртапенем*	Дети до 12 лет: 15 мг/кг/сут Дети с 13 лет: 1,0 г/сут	2 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Имипенем*	15—25 мг/кг/сут	4 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Меропенем*	10—20 мг/кг/сут (старше 3 месяцев)	3 раза в сутки; внутривенно
Аминогликозиды	Гентамицин	3—7 мг/кг/сут	2 раза в сутки; внутримышечно
	Амикацин*	15—20 мг/кг/сут	1—2 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Нетилмицин*	4—7,5 мг/кг/сут	1—2 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
Гликопептиды	Ванкомицин*	40 мг/кг/сут	4 раза в сутки; внутривенно
Линкозамиды	Линкомицин*	10—20 мг/кг/сут	2 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно
	Клиндамицин*	15—25 мг/кг/сут (до 1 месяца); 20—40 мг/кг/сут (старше 1 месяца)	3—4 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно

\* Назначается при тяжелых формах пневмонии преимущественно в условиях стационара



## Содержание

Список сокращений.....	3
Предисловие.....	5
Введение.....	7
1. Определение и критерии диагноза.....	8
2. Классификация и формулировка диагноза.....	9
3. Этиология, патогенез и патоморфология.....	12
4. Эпидемиология.....	18
5. Эффективность профилактических и терапевтических вмешательств. Система оказания медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией.....	22
6. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на этапе формирования болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.....	25
6.1. Клиническая картина.....	25
6.2. Диагностическая программа.....	26
6.3. Терапия и профилактика.....	30
7. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на втором этапе выхаживания.....	42
7.1. Клиническая картина и диагностика.....	42
7.2. Терапия и профилактика.....	43
7.3. Условия выписки.....	45
8. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией после выписки со второго этапа выхаживания.....	47
8.1. Клиническая картина.....	47
8.2. Диспансерное наблюдение и диагностическая программа.....	48
8.3. Терапия и профилактика.....	51
9. Обострение бронхолегочной дисплазии.....	55
9.1. Определение, этиология.....	55
9.2. Клиническая картина и диагностика.....	56
9.3. Показания для госпитализации детей с обострением БЛД.....	57
9.4. Терапия.....	57
10. Дифференциальная диагностика.....	61
11. Осложнения и сопутствующие заболевания.....	64
12. Обучение родителей.....	69
13. Медико-социальная экспертиза.....	71
14. Состояние респираторной системы у детей с БЛД в анамнезе.....	72
Приложения.....	76