УДК 616.233-002.24-007.17.053.31

Б. ТУСУПКАЛИЕВ

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких (ХЗЛ), которое развивается у новорожденных, преимущественно недоношенных, получавших кислородотерапию и искусственную вентилляцию легких. Классическое описание заболевания Northway и соавторов относится к 1967 году и включает клинические, рентгенологические и гистологические изменения легких у недоношенных новорожденных, имевших РДС новорожденных и респираторную поддержку. Bancalari с соавторами в 1979 году усовершенствовали определение Northway, критериями заболевания считая потребность в дополнительном кислороде в возрасте 28 дней и старше, для поддержания 1988 году Sherman предложил для более точной оценки течения заболевания легких использовать кислородозависимость не по календарному возрасту (28 дней), а по постконцептуальному (постменструальному) возрасту 36 недель. Это изменение позволило исключить большое количество здоровых глубоко недоношенных новорожденных, включенных Bancalari и другими. Последняя модификация определения и классификации БЛД, предложенная Jobe и Bancalari в 2001 году на симпозиуме NIHD/NHLBI, опирается на диагностические критерии, основанные на гестационном возрасте (менее 32 недель или более 32 недель) и тяжести заболевания (таблица 1). Решением рабочей группы диагноз «бронхолегочная дисплазия» сохранили для характерного поражения легких недоношенных и доношенных новорожденных детей. Термин «хроническое заболевание легких» сочли неспецифическим для данной болезни. Анализ нескольких рандомизированных мультицентровых исследований сурфактантотерапии показал, что БЛД (если БЛД определяется как кислородозависимость в возрасте 28 дней + патологические изменения на рентгенограммах) страдают от 17% до 57% недоношенных детей. Большинство больных БЛД – недоношенные с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Поскольку выживание таких новорожденных в эру заместительной терапии сурфактантом и щадящих методов респираторной поддержки улучшилось, фактическая встречаемость БЛД увеличилась. Частота БЛД в настоящее время в развитых странах редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200г и гестационным возрастом старше 30 недель. Подавляющее большинство больных (более 75%) приходится на детей массой тела при рождении менее 1000г. Заболевание может встречаться и у доношенных детей, но значительно реже.

Патогенез. Burri изучал нормальное развитие легких и обобщил [1] множество спорных вопросов о БЛД. Концепция о формировании проводящих дыхательных путей только в течение псевдогландулярного периода развития легких (7-16 недель) была подвергнута критике, поскольку в этот же период обнаруживаются участки терминальных воздухоносных путей, потенциально способные к газообмену. **[2]** Таблица **1**

Burri предположил, что еще до саккулярного периода (28-35 недель) мантия мезенхимы способна продуцировать недифференцированные клетки, которые затем интегрируются в дифференцирующееся легкое. Альвеолярная стадия развития легких продолжается приблизительно от 36 недели гестации до 18 месяцев, причем наиболее бурная альвеоляризация происходит в пределах 5-6 месяцев после рождения.

В досурфактантную эру повреждение дыхательных путей, воспаление, паренхиматозный фиброз всегда встречались в легких детей, умерших от БЛД. Husain первым заметил, что в настоящее время, когда принципиально изменилась респираторная поддержка новорожденным, пневмофиброз стал менее выражен, а чаще встречается более

однородная пневматизация легких. Большие и маленькие дыхательные пути оказываются свободны от эпителиальной метаплазии, гладкомышечной гипертрофии и фиброза. Однако общее количество альвеол снижено, сами альвеолы большие вследствие незавершенной септации, а иногда выявляется и недоразвитие сосудистого микроциркуляторного русла.

Таблица 1. **Определение бронхолегочной дисплазии: диагностические критерии**

Гестационный возраст	**Менее 32 недель**	**32 недели и более**
Время и условия оценки	36 недель ПМВ или выписка домой (в зависимости от того, что наступит раньше)	> 28 дней, но 56 < после рождения или выписка домой (в зависимости от того, что наступит раньше)
	Оксигенотерапия более 21% в течение 28 дней и более	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель ПМВ или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)	Дыхание комнатным воздухом на 56 день после рождения или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)
Среднетяжелая БЛД	Необходимость в кислороде менее 30% в 36 недель ПМВ или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)	Необходимость в кислороде менее 30% на 56 день жизни или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)
Тяжелая БЛД	Необходимость в кислороде > 30% и/или ИВЛ, НСРАР в 36 недель или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)	Необходимость в кислороде > 30% и/или ИВЛ, НСРАР на 56 день жизни или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)
ПМВ – Постменструальный возраст. Дети, получающие кислород > 21% и/или ИВЛ для лечения нелегочного заболевания (центральное апное, паралич диафрагмы) не имеют БЛД, если у них нет паренхиматозного заболевания легких и клинических признаков респираторного дистресса. День лечения кислородом считается, если больной получает кислород концентрацией > 21% больше 12 часов в день. Оксигенотерапия > 21% кислорода и/или ИВЛ к 36 неделе ПМВ, или к 56 дню постнатального возраста, или к моменту выписки не должны отражать «острые» приступы, а скорее его обычное состояние.		

Доказано, что механическая вентиляция и кислород затрудняют альвеолярное и сосудистое развитие легких у недоношенных бабуинов и ягнят. Coalson и соавт. [3] показали существенное снижение количества альвеол у недоношенных бабуинов 140 дней гестации после 7 дней механической вентиляции легких 100% кислородом.

Сходное нарушение процесса септации происходило и у более глубоко недоношенных бабуинов (125 дней гестации), которые получили заместительную терапию сурфактантом и вентилировались невысоким процентом кислорода. Значительное снижение поверхности газообмена сочеталось с редуцированной сосудистой микроархитектоникой. Эти анатомические изменения имели место на фоне стойкого увеличения количества лейкоцитов и уровня цитокинов в стенках дыхательных путей. И хотя высокочастотная осцилляторная вентиляция легких, проводимая недоношенным бабуинам с рождения, показала улучшение газообмена и легочной механики и меньший уровень цитокинов, чем традиционная ИВЛ, оба эти вида искусственной вентиляции легких серьезно ухудшали процесс септации.

Пациенты с БЛД имеют легочную гипертензию и нарушение развития легочного сосудистого русла. Stenmark исследовал легочную гипертензию, вызванную хронической гипоксией у телят. Ему удалось идентифицировать сосудистые адвентициальные фибробласты, которые пролиферируют и мигрируют из стенки в просвет легочных сосудов на фоне гипоксии. Эти чувствительные к гипоксии клетки способны направлять матричную металлопротеиназу-2 и ингибиторы металлопротеиназного комплекса из клеток в сосуды. Эти адвентициальные фибробласты, возможно, являются клетками-часовыми, которые могут видоизменяться и, в ответ на гипоксию, вносить вклад в формирование легочной гипертензии.

Генетические процессы могут оказывать влияние на течение БЛД на различных уровнях. Генетический полиморфизм в популяции может проявляться увеличением риска развития БЛД, как недавно показал Ramet [4] для респираторного дистресс-синдрома в финской популяции. Minoo [1999] подчеркивает, что в патогенезе БЛД, несомненно, имеют

место сложные взаимодействия между генами-морфорегуляторами развития легкого и медиаторами воспаления в поврежденном легком. Такие факторы, как TGF-P (трансформирующий фактор роста), показывают половой диморфизм и могут помочь предсказать развитие тяжелой БЛД, которая может потребовать кислородотерапии в домашних условиях. Семейная атопия и астма повышают риск развития и тяжесть БЛД. Дальнейший прогресс технологии призван начать идентифицировать гены, участвующие в последовательном легочном поражении при БЛД. Исследования на детях, рожденных из двойни, показали высокую вероятность (OR 12.3; P < 0.001) развития БЛД у второго ребенка, если первый болен БЛД.

ИВЛ, которая необходима для обеспечения альвеолярной вентиляции и профилактики ателектазирозания, может повреждать незрелые легкие и активировать каскад воспалительных реакций. Степень незрелости легких и дефицита сурфактанта определяют агрессивность ИВЛ и количество экзогенного сурфактанта. Выраженная легочная незрелость сопровождается снижением общего количества альвеол, возрастает давление вентиляции на дистальные бронхиолы. Дефицит сурфактанта ведет к повышению сил поверхностного натяжения, а вследствие этого коллабированию одних альвеол и перераздуванию других. На фоне ужесточения респираторной поддержки с целью поддержания газообмена, терминальные бронхиолы и альвеолярные ходы могут разрываться, пропуская воздух в легочный интерстиций. Формирующаяся таким образом интерстициальная легочная эмфизема, как и пневмоторакс, значительно повышают риск развития БЛД.

Макроскопическое повреждение легких в результате неадекватной вентиляции с положительным давлением носит название баротравмы, но сегодня многие исследователи также используют термин волюмтравма, подразумевая исключительно важные микроскопические повреждения легких. Многочисленные экспериментальные исследования показывают, что ИВЛ с большим дыхательным объемом приводит к структурным повреждениям легких, которые сопровождаются выбросом медиаторов воспаления. Похожие повреждения происходят и при ИВЛ с низкой функциональной остаточной ёмкостью (т.е. неадекватным PEEP или MAP), вследствие циклического расправления/спадания мелких дыхательных путей и альвеол. Применение разных стратегий ИВЛ у недоношенных животных повышает концентрацию медиаторов воспаления, и это говорит о том, что незрелые легкие повреждает любая ИВЛ.

Кислород как сильно активный химический элемент способен принимать электроны на внешнюю орбиту, освобождая свободные радикалы. Эти высоко активные молекулы могут быть причиной оксидативных повреждений в тканях, которые с ними контактируют. Свободные радикалы кислорода способны разрушать клеточные мембраны и повреждать ДНК. Кислород необходим для аэробных процессов, однако все млекопитающие имеют антиоксидантную защиту, смягчающую повреждения свободными радикалами. Основные антиоксиданты у человека: супероксиддисмутаза (СОД), глютатионпероксидаза и каталаза. Повышение секреции сурфактанта и уровня антиоксидантных ферментов увеличиваются в течение третьего триместра беременности. Эти изменения готовят плода к переходу от относительно гипоксической внутриутробной к относительно гипероксической внеутробной жизни. Исследования на кроликах показали, что доношенные животные способны повышать продукцию антиоксидантных ферментов в ответ на дыхание кислородом высоких концентраций. Недоношенные кролики не только имеют более низкий базовый уровень антиоксидантов, но и не увеличивают их в ответ на гипероксию. Многочисленные лабораторные исследования на мышах, крысах, кроликах, недоношенных обезьянах демонстрируют изменения в легких, похожие на БЛД, в случае дыхания кислородом высокой концентрации. Токсические эффекты кислорода и его радикалов на легкие заключаются в цитотоксических эффектах на эндотелиальные и эпителиальные клетки легочной паренхимы и альвеолярных макрофагов, инактивацию сурфактанта, ингибицию синтеза сурфактанта, ингибицию нормального восстановления ткани фибробластами и нормального развития легких, снижая формирование альвеол. Антиоксидантная защита зависит от поступления таких веществ как витамины А, Е, С, бета-каротина, аминокислот, содержащих серу, а также от меди, цинка, селена и железа.

При остром легочном повреждении происходит активация медиаторов воспаления. Активация лейкоцитов посредством свободных радикалов кислорода, волюмтравмы, ателектравмы, инфекции может начинать процесс разрушения и одновременно нарушения репарации легкого, на фоне которых прогрессирует БЛД. Помеченные радиоизотопами лейкоциты удалось получить при проведении бронхоальвеолярного лаважа у недоношенных детей, получавших кислородотерапию и ИВЛ. Эти лейкоциты, также как продукты разрушения клеточных мембран, активируют каскад воспалительных реакций, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты и фактора лизиса тромбоцитов.

Арахидоновая кислота липоксигеназой катаболизируется до цитокинов и лейкотриенов.

Они, в свою очередь, также могут метаболизироваться циклооксигеназой до тромбоксана, простагландина или простациклина. Все эти вещества, обладающие мощными вазоактивными и воспалительными свойствами, были обнаружены в аспирате из трахеи у вентилированных недоношенных, у которых впоследствии развилась БЛД.

Метаболиты арахидоновой кислоты, простагландин и простациклин, являясь факторами вазодилятации, увеличивают капиллярную проницаемость, способствуя экстравазации альбумина. Так начинается синдром «текучести» капилляров, ингибируется функция сурфактанта и потенцируется баротравма. Высвобождаемые нейтрофилами коллагеназа и эластаза способны непосредственно повреждать легочную ткань. Гидроксипролин и эластин (продукты разрушения коллагена) были выявлены в моче недоношенных детей, которые переносили БЛД. Ингибитор альфа-1-протеиназы смягчает действие эластазы, активированной свободными радикалами кислорода. Повреждению легких также может способствовать диэтилгексилфталат, продукт деградации материалов, из которых производятся эндотрахеальные трубки.

Цервикальная колонизация у матери или колонизация трахеи недоношенных U. urealyticum, возможно, связана с развитием БЛД [Schelonka R. 2005]. Cassel [5] выявил, что у 82 % новорожденных, в последующем развивших БЛД, ранее была обнаружена U. urealyticum. Heggie и соавт. [69] считают, что инфекция активирует каскад воспалительных реакций, которые и приводят к БЛД.

Couroucli [6] продемонстрировал результаты полимеразной цепной реакции для некоторых вирусов, U. urealyticum и Mycoplasma в течение первой недели жизни у недоношенных новорожденных. Согласно его данным, достоверное развитие БЛД связано только с выявлением аденовируса на первой неделе жизни методом ПЦР. Инфекционные заболевания, полученные постнатально, способствуют повреждению легких и, в дальнейшем, развитию БЛД.

Несмотря на высокую вероятность существования патогенетической связи между инфекцией, вызванной U. Urealyticum и БЛД, ни лечение, ни профилактика эритромицином недоношенных детей менее 30 недель гестации на ИВЛ, с доказанной инфекцией, не показало снижение риска БЛД [Mabanta C. 2003; мета-анализ].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для клинической симптоматики характерно следующее:

- В КОС и газах крови: дыхательный ацидоз, гиперкапния, гипо-/гипероксемия.
- Тахипное.
- Западение податливых мест грудной клетки.
- Клинические симптомы высокой работы дыхания.
- Тахикардия.
- Приступы бронхоспазма.
- “Приступы” цианоза.
- Плохие весовые прибавки.
- Хрипы в легких.

У новорожденных с “классической” формой БЛД, Northway и соавторы описали 4 стадии заболевания. Впоследствии Edwards в 1979 г. и Tocе в 1984 г. модифицировали эту шкалу, связав рентгенологические изменения с тяжестью клинических проявлений.

1. ***Стадия.*** Клинические, радиологические и патологические признаки РДС.
2. ***Стадия.*** 4-10 день жизни. Растяжимость легких снижается, аэродинамическое сопротивление увеличивается, повышается потребность в кислороде и других параметрах ИВЛ. На рентгенограмме легких паренхима затемнена, характерно появление небольших пузырьков (рисунок 1).
3. ***Стадия***. 2-3 неделя жизни. Кислородозависимость. Состояние или медленно улучшается или нарастает дыхательная недостаточность. На рентгенограмме легких видны участки перераздувания наряду с ателектазированием, формированием булл, фиброзных тяжей (рисунок 2). Частые осложнения: длительная легочная эмфизема, инфекции, гемодинамически значимый ОАП.
4. ***Стадия.*** После 4 недель жизни. Состояние больного стабильное, и он постепенно уходит от кислорода и ИВЛ, или наоборот, нарастает дыхательная недостаточность. В этом случае типично повышение FiO_2, PIP, ЧД. Может

появиться правожелудочковая недостаточность и легочная гипертензия. В этой стадии прогноз для больного плохой. Типичная рентгенограмма легких на этой стадии изображена на рисунке 3.

«Классическая» БЛД является тяжелой формой заболевания, которая встречается все реже. Такое течение болезни было характерно для детей с тяжелым течением РДС при отсутствии препаратов сурфактанта, неадекватной ИВЛ. По современной концепции, чаще начинает встречаться у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении так называемая «новая» форма БЛД, и она описывается как синдром остановки правильного легочного развития. Легкие новорожденных с «новой» формой БЛД характеризуются минимальной альвеоляризацией, менее выраженным поражением дыхательных путей, менее тяжелым повреждением легочных сосудов и меньшим интерстициальным фиброзом по сравнению с «классической» формой.

«Новая» БЛД свойственна детям с легкой формой РДС, а иногда и вовсе без РДС, на фоне ОАП и нозокомеальных инфекций. Недоношенные новорожденные с «новой» БЛД нуждаются в ИВЛ с невысоким уровнем PIP и концентрацией кислорода, положительно отвечают на введение сурфактанта. Протекает “новая” БЛД более легко, чем “классическая” форма.

У большинства недоношенных новорожденных с РДС на 3-4 день заболевания наступает улучшение. Но больные, у которых развивается БЛД, остаются на прежних или больших параметрах ИВЛ и высокой концентрации кислорода. Инфекции и ОАП ухудшают функцию легких и ведут к повышению потребности в давлении и кислороде. Пациенты с тяжелым течением БЛД обычно с низкой и очень низкой массой тела при рождении. Они получили сурфактант, традиционную вентиляцию легких, пациент-триггерную вентиляцию либо нуждались в использовании экстраординарной терапевтической стратегии (высокочастотная вентиляция легких, ингаляция NO), причем для обеспечения адекватной оксигенации нередко требовалась кислородотерапия в течение двух и более недель.

Рентгенограмма легких. На рентгенограммах грудной клетки может выявляться снижение объема легких, региональные ателектазы и перераздувание, тяжистость, инфильтрация и иногда – интерстициальная легочная эмфизема (рисунок 1,2,3) [D’Alessandro M. 2006].

Нередко на рентгенограмме органов грудной клетки выявляется гомогенное затемнение («маленькие серые легкие»). Иногда для уточнения топики наиболее серьезного поражения проводятся компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование.

В 1999 г. Aquino продемонстрировал воздушные ловушки и нарушенную архитектонику легких по данным компьютерной томографии у 26 пациентов со средним возрастом 10 лет, в анамнезе перенесших БЛД. Степень макроскопических нарушений коррелировала с физиологической оценкой легочной функции.

Дифференциальная диагностика. Проводят с ателектазом, легочной гипертензией, открытым артериальным протоком, нозокомеальной пневмонией, стенозом подсвязочного пространства, трахеомаляцией, муковисцидозом, аспирацией, гастроэзофагальным рефлюксом. Необходимо помнить, что иногда ошибки диагностики могут носить фатальный характер (например, если ребенку с БЛД, осложненной грибковым сепсисом, назначить дексаметазон).

Профилактика. Кислород и ИВЛ часто необходимы для спасения жизни недоношенного ребенка, однако, как показывают недавние исследования, раннее и «агрессивное» использование назального CPAP может уменьшить потребность в ИВЛ и экзогенном сурфактанте, либо облегчить уход от вентиляции.

Другие исследователи рекомендуют кратковременную интубацию трахеи для введения сурфактанта (стратегия INSURE: интубация – сурфактант – экстубация) с последующим переводом на назальный CPAP. Много различных режимов и стратегий ИВЛ исследовались в свете предотвращения и лечения БЛД. Bernstein [7] сравнил синхронизированную перемежающуюся принудительную вентиляцию (SIMV) и перемежающуюся механическую вентиляцию (IMV) у недоношенных с массой при рождении менее 1000 г, и пациенты, получившие SIMV, имели достоверно меньшую частоту БЛД.

Другие ученые анализировали сравнение высокочастотной струйной (HFJV) или высокочастотной осцилляторной вентиляции (HFOV) с традиционной вентиляцией, результаты их исследований противоречивы.

По данным *доступной литературы,* частоту БЛД могут снизить следующие мероприятия: Раннее введение сурфактанта (первые 2 часа жизни), сурфактант для лечения РДС, витамин А, натуральный сурфактант по сравнению с синтетическим, ограничение вводимой жидкости, синхронизированная ИВЛ,

«Разрешенная» гиперкапния, профилактическое введение сальбутамола, HCPAP после экстубации, ингибитор альфа-1 протеиназы, кромолин натрия, ингаляция кортикостероидов, ранний постнатальный HCPAP.

Супероксид дисмутаза, пренатальный тиротропин, амброксол, инозитол, аскорбиновая кислота, также не показали снижения частоты БЛД.

Наблюдение Avery и соавторов [8] показало большие отличия в частоте БЛД между различными отделениями интенсивной терапии новорожденных. Наименьшая частота БЛД была в Колумбийском университете (США). Основное отличие от других центров состояло в назначении CPAP как можно раньше после рождения, и больные в этом учреждении интубировались реже, чем в других.

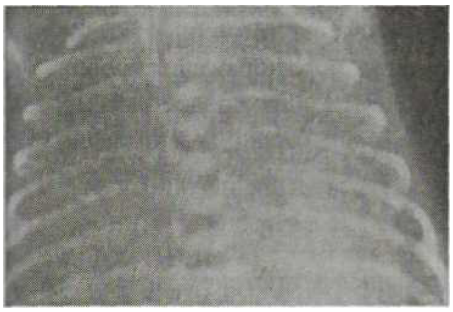


Рисунок 1. Вторая стадия БЛД

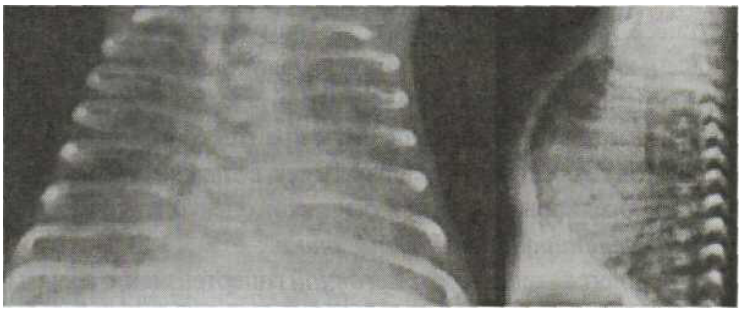


Рисунок 2. Третья стадия БЛД

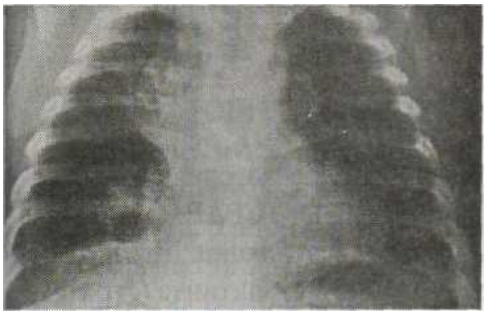


Рисунок 3. Четвертая стадия «классического» течения БЛД

Независимо от вида и стратегии высокочастотной или традиционной вентиляции легких, оптимизация легочных объемов и предотвращение гипокапнии могут уменьшать риск БЛД. В большинстве руководств по неонатологии даются следующие рекомендации:

- Не интубировать ребенка до тех пор, пока pH>7.25 или PaCO,< 60 мм рт. ст. (возможны другие показания к ИВЛ).
- У детей с РДС во время ИВЛ поддерживать $PaCO_2$:45-65 мм рт. ст. ирН> 7.25.

Несмотря на достаточно широкое введение в практику «разрешенной» гиперкапнии, мета-анализ Woodgate и Davies [2001] показал снижение частоты БЛД только в группе больных массой 500-750 г.

ЛЕЧЕНИЕ.

Респираторная поддержка. Если ребенок нуждается в ИВЛ, необходимо минимизировать риск возможной баро-/волюмтравмы, опираясь на артериальные газы крови. Большинство современных вентиляторов располагает режимами пациент-триггерной вентиляции и позволяет контролировать дыхательный объем, минутный объем вентиляции, петли зависимостей объем-давление и объем-поток, а также дает возможность ребенку определять собственное время

вдоха, изменяющееся в динамике. Правильная интерпретация всей этой информации может помочь оптимизировать вентиляцию, улучшить газообмен, ускорить экстубацию. Обязательными являются адекватное согревание и увлажнение вдыхаемого газа и постоянный контроль FiO_2. Авторы применяют для детей с БЛД следующие режимы ИВЛ:

- Режим A/C (по давлению или по объему).
- Режим SIMV (по давлению или по объему), иногда с опцией PSV.

В связи с высокой реактивностью бронхов, объемная ИВЛ, поддерживающая постоянный дыхательный объем, имеет определенные преимущества над вентиляцией по давлению. Приемлемые значения pH: 7.25-7.40, $PaCO_2$: 45-65 мм рт. ст., PaO_2: 55-70 мм рт. ст.

Уход от механической вентиляции и экстубация представляют собой весьма серьезную проблему у больных среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД. Нередко эти дети нуждаются в повторных интубациях из-за атрофических процессов, усталости дыхательной мускулатуры, тяжелой пневмонии. Тщательный подбор метилксантинов, диуретиков и режима питания облегчает экстубацию.

Повторные интубации и ИВЛ могут быть следствием тяжелого поражения верхних дыхательных путей (паралич голосовых связок, стеноз подсвязочного пространства, ляринготрахеомаляция). Избежать некоторых постэкстубационных осложнений поможет правильный выбор размера ЭТТ. У детей с продленной ИВЛ желательно наличие некоторой «утечки» между трахеей и интубационной трубкой. Хирургические вмешательства (крикотомия, трахеостомия) в позднем периоде сегодня проводятся значительно реже, чем раньше.

Кислородотерапия. Краеугольный камень ведения детей с БЛД – кислородотерапия. Кислород является мощным легочным вазодилятатором, за счет стимуляции продукции эндогенного NO, который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток посредством активации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Излишне высокая и низкая концентрация вдыхаемого кислорода будут способствовать различным осложнениям, оптимальная - содействовать выздоровлению.

Повторные эпизоды гипоксии и десатурации при БЛД являются результатом разбалансированной легочной механики, чрезмерного возбуждения и бронхоспазма.

Гипероксия приводит к повреждению относительно несовершенной антиоксидантной защиты новорожденных и ухудшает течение БЛД. Эпизоды гипоксемии могут индуцироваться манипуляциями, беспокойством, питанием. Такие эпизоды могут приводить к длительным «приступам» гипоксемии (цианоза) и, возможно, к синдрому внезапной смерти.

Длительные или периодические периоды гипоксемии наиболее вероятная причина легочной гипертензии при БЛД. Вследствие этого до вероятного приступа возникает необходимость дополнительной дотации кислорода, избегая десатурации. Уменьшение FiO следует производить медленно. Во время оксигенотерапии необходимо регулярно проводить эхокардиографическую оценку легочной циркуляции и работу сердца. Некоторые больные могут иметь значительную дисфункцию правого желудочка и легочную гипертензию, несмотря на минимальные изменения на ЭКГ или даже их отсутствие. Оценка оксигенации должна проводиться во время сна, питания беспокойства.

Оптимальный уровень PaO_2: 55-70 мм рт. ст., SpO_2:90%-95%. У клинически стабильных детей без легочной гипертензии приемлема и более низкая сатурация: 90%-92%. Поддержание оксигенации на таком уровне обычно достаточно для профилактики неблагоприятных эффектов гипоксии без повышения риска дальнейшего повреждения легких.

Питание. Основная задача – обеспечить достаточную калорийность питания и дотацию белка, необходимых для роста, избегая при этом перегрузки жидкостью. Пациенты с БЛД имеют повышенные энергетические потребности: 120-180 ккал/кг/сутки. В остром периоде РДС необходимо обеспечить раннее энтеральное и парентеральное питание. Важно в сравнительно короткое время достичь максимальных значений парентеральных белков, углеводов, жиров, витаминов и микроэлементов, так как это поможет минимизировать повреждение легких и инициировать репаративные процессы. Безусловно, необходимо помнить о нежелательности излишних неазотистых калорий, потому что это может привести к чрезмерной продукции CO_2 и осложнить уход от вентиляции. Раннее начало минимального энтерального питания призвано обеспечить трофику кишечника и сформировать раннюю толерантность к энтеральному питанию. У наиболее незрелых недоношенных новорожденных оно начинается с 1.0 мл/кг/сутки и в дальнейшем расширяется очень осторожно, по мере того как ребенок начинает справляться с предложенным объемом. Необходимые

микроэлементы: медь, цинк, марганец, селен являются кофакторами антиоксидантной системы. У недоношенных новорожденных высоки потребности в кальции и фосфоре. Витамин А может участвовать в легочных репаративных процессах и снижать вероятность развития БЛД. Препарат вводится по 5000 МЕ (0.1 мл) в/м 3 раза в неделю в течение 4 недель. Профилактика проводится детям с массой при рождении менее 1000 г, кто находится на ИВЛ или нуждается в кислороде после 24 часов жизни. Назначается со вторых суток. Не очень выраженный статистический эффект от вмешательства (ЧБНЛ=17; 95% ДИ=7-100) и довольно болезненный курс лечения препятствуют введению метода в широкую практику. У детей с БЛД всегда приходится балансировать между желанием увеличить объем питания и отрицательными эффектами перегрузки жидкостью. Общепризнанным считается ведение таких больных с некоторым ограничением объема вводимой жидкости (100-150 мл/кг/сут) и введением диуретиков. Высокая калорийность питания достигается применением специальных смесей или повышением концентрации (плотности) применяемой смеси. О достаточной калорийности питания можно судить по небольшим прибавкам массы тела: 10-20 г (до 1% массы тела) в день. К сожалению, на настоящий момент нет РКИ которые сравнивали бы эффективность повышенной калорийности питания по сравнению с обычной у детей БЛД или развивающейся БЛД [9].

Одним из часто встречаемых симптомов является анемия. Основной негативный эффект анемии - ограничение оптимального роста, особенно легких. Другие: возможное повышение частоты эпизодов гипоксемии, апноэ, периодического дыхания. Переливание эритроцитарной массы повышает количество переносчиков кислорода, хотя идеальный уровень гемоглобина для больных БЛД не установлен.

Однако следует избегать многократных переливаний эритромассы, отдавая предпочтение лечению эритропоэтином, при нормальных показателях железа сыворотки крови, а также возможному сокращению количества и объема крови, забираемой для лабораторных анализов.

Диуретики. Фуросемид - препарат выбора в терапии жидкостной перегрузки при БЛД. Этот петлевой диуретик способен улучшать механику легких, снижать легочное сосудистое сопротивление и даже уменьшать симптомы интерстициальной легочной эмфиземы. Используется в дозировке 0.5-1.0 мг/кг/сутки в/в (2 раза в день) или 2 мг/кг/сутки peros дважды в день, ежедневно или через день. Неблагоприятные эффекты длительной терапии фуросемидом: гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гиперкальциурия, холелитиаз, нефрокальциноз, метаболический алкалоз, ототоксичность.

Применение комбинации тиазида с альдактоном и тиазида со спиронолактоном также исследовалось у пациентов с БЛД.

В 2000 г. Hoffman сообщил, что назначение спиронолактона не уменьшает потребность в дополнительных электролитах у недоношенных с БЛД. В настоящее время недостаточно данных для рекомендации рутинного применения диуретиков при БЛД [10].

Бронходилятаторы. Бронходилятаторы снижают аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и применяются для лечения и профилактики бронхоспазма. Для этой цели применяют β_2 адреномиметики, эуфиллин и кофеин. Терапия должна быть, по возможности, индивидуальной.

Альбутерол. Действие препарата продолжительное – около 4-6 часов. Доза 0.1-0.2 мг (0.02-0.04 мл 0.5% раствора)/кг на ингаляцию каждые 4-6 часов. Доза одной ингаляции растворяется в 2-3 мл физиологического раствора. Неблагоприятные эффекты включают повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Метилксантины используются для стимуляции дыхательного центра, терапии апноэ, улучшения сократительной функции диафрагмы, снижения легочного сосудистого сопротивления, улучшения комплайнса, мукоцилиарного клиренса, мягкой стимуляции диуреза потому, что эти препараты обладают эффектом непосредственной релаксации гладкой мускулатуры. Применение метилксантинов показано при терапии БЛД, они также способствуют удачной экстубации. Доказано синергическое действие метилксантинов и диуретиков.

Кортикостероиды. Кортикостероиды обладают выраженными противовоспалительными свойствами и вмешиваются в метаболизм многих тканей. Эффективность системных и ингаляционных кортикостероидов в терапии БЛД изучалась и продолжает изучаться до сих пор.

Дексаметазон – первый системный синтетический кортикостероид, который давно применяется у недоношенных новорожденных и хорошо изучен. Дексаметазон обладает не только многими положительными эффектами (стабилизация клеточных и лизосомальных мембран, стимуляция синтеза сурфактанта, повышение сывороточной концентрации

витамина А, ингибирование простагландина и лейкотриенов, разрушение агрегации гранулоцитов, улучшение легочной микроциркуляции), но и значительными неблагоприятными (артериальная гипертензия, гипергликемия, задержка воды, потеря веса/избыточные весовые прибавки, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, нейротоксичность, церебральный паралич, адреналовая супрессия).

Исследования неврологического развития пациентов, получивших кортикостероиды для лечения БЛД, свидетельствуют, что постнатальное введение дексаметазона укорачивает продолжительность ИВЛ и снижает риск БЛД, но отдаленные неврологические исходы у них достоверно хуже. Рутинное применение дексаметазона в настоящее время не рекомендуется, если нет очень тяжелого поражения легких.

Препарат назначается после 2 недель жизни. Адекватный курс: 0.15-0.25 мг/кг/сутки с быстрым снижением дозы и общей длительностью 3-7 дней. Если в течение 3 дней видимые результаты лечения отсутствуют, рекомендуется его прекратить. Использование ингаляционных стероидов является правомерным в случае терапии тяжелой БЛД.

Burch и соавт. [11] предлагают следующую схему назначения десаметазона при БЛД. Не применять первые 10-14 дней после рождения. После этого срока думать о назначении в следующих случаях:

- Больной находится на ИВЛ, а не переводится на самостоятельное дыхание.
- FiO_2> 0.40-0.50, MAP> 8-9 см вод. ст.
- Рентгенограмма органов грудной клетки показывает ИЭЛ и/или ранние кистозные изменения.
- Исключены ОАП и пневмония.

Различные виды терапии БЛД, их цели и побочные эффекты суммированы в таблице 2 [12].

Таблица 2. **Терапевтические цели и побочные эффекты лечения БЛД**

Цель	Лечение	Побочные эффекты
Уменьшение легочной жидкости	Ограничение жидкости.	Недостаточно калорийное питание.
Снижение отека легких	Диуретики.	Na+, K+, Ca++ потери; остеопения; рахит; переломы; нефрокальциноз; холелитиаз.
	Кортикостероиды.	Гипергликемия, гипертензия, инфекции, перфорация ЖКТ, плохой рост, ДЦП.
Снижение гиперреактивности дыхательных путей	Бронходилятаторы.	Тахикардия, возбудимость.
Снижение легочной гипертензии	SpO_2 > 92%	
Уменьшение воспаления	Стабилизаторы тучных клеток.	
	Кортикостероиды.	См. выше
4- Гастроэзофагаль-ного рефлюкса	Метоклопрамид.	
	Антациды.	Инфекционный риск.
Доставки кислорода	Оксигенотерапия.	Оксидантные повреждения.
	Трансфузии эритроцитарной массы.	Донорская кровь.
	Эритропоэтин.	
Рост	Гиперкаллорийное питание.	Недостаточное поступление свободной воды, преренальная азотемия, гипернатриемическая дегидратация.
	Поддержка SpO_2 >92%.	

Исходы. Смертность у больных БЛД составляет 10%-25% и повышается с увеличением продолжительности ИВЛ и длительной легочной гипертензией. Наибольшая смертность – среди нуждающихся в ИВЛ более 6 месяцев. Самые частые причины смерти – сердечно-легочная недостаточность, связанная с cor pulmonale и респираторные вирусные инфекции. Изменение качества интенсивной терапии в настоящее время снизили тяжесть БЛД и смертность от БЛД [13].

Легочная функция у большинства выживших с БЛД медленно улучшается, по-видимому, за счет роста и репарации легких и дыхательных путей с течением времени.

В 1992 г. Northway сообщил об исходах БЛД у его пациентов от рождения до взрослой жизни. Оказалось, что

почти все они имели гиперреактивность дыхательных путей, нарушенную легочную функцию, участки перераздувания на рентгенограмме легких.

Неврологическое развитие пациентов с БЛД вызывает полемику. В 1992 г. O'Shea сообщил о повышенном риске развития церебрального паралича (ДЦП) у младенцев, которые получили 42-дневный курс дексаметазона по поводу БЛД. В принципе, любые дети с длительной зависимостью от ИВЛ являются группой риска по развитию ДЦП.

После выписки из стационара важно помнить, что у детей с БЛД сохраняется повышенная восприимчивость к заболеваниям легких и дыхательных путей, особенно к респираторным вирусным инфекциям. Регоспитализации по поводу респираторной патологии наиболее типичны в первые 2 года жизни. В 1990 г. Hakulinen выявил постепенное уменьшение частоты симптомов хронической легочной патологии у детей в 6 и в 9 лет по сравнению с первыми 2 годами. Задержка роста и развития нередко наблюдается у детей после выписки. Питание высококалорийными молочными смесями или обогащенным грудным молоком, использование диуретиков - залог сохранения стабильной легочной функции и весовых прибавок.

Респираторная синцитиальная вирусная инфекция (РСВ) представляет собой наибольшую опасность для малышей с БЛД дома. Американская Академия Педиатрии издала руководство по введению РСВ-иммуноглобулина в качестве сезонной профилактики (ноябрь - март) РСВ-инфекции всем младенцам с БЛД, выписанным домой. Считается, что данная акция уже позволила снизить частоту повторных госпитализаций больных ХЗЛ.

Список литературы:

1. Eber E., Zach M. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). Thorax - 2001; 56:317.
2. Jobe A., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med - 2001; 163:1723.
3. Garland J., Alex C., Pauly T. A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. Pediatrics -1999; 104:91.
4. Ramet M., Haataja R., Marttila R. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. Am J Hum Genet - 2000; 66:1569.
5. Fenton A., Annich G., Mason E. Chronic lung disease following neonatal ventilation. I. incidence in two geographically defined populations. Pediatr Pulmonol -1996; 21:20.
6. Gonzalez A., Sosenko I., Chandar J. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr -1996; 128:470.
7. Couroucli X., Welty S., Ramsay P. Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: association of adenoviras infection with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res - 2000; 47:225.
8. Davis J., Richter S., Kendig J. High-frequency jet ventilation and surfactant treatment of newborns with severe respiratory failure. Pediatr Pulmonol -1992; 13:108.
9. Walsh M., Yao Q., Gettner P., et al for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics - 2004; 114:1305.
10. Walsh M., Yao Q., Gettner P., et al for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics - 2004; 114:1305.
11. Driscoll W., Davis J. Bronchopulmonary Dysplasia. eMedicine – 2003.
12. Vaucher Y. Bronchopulmonary dysplasia: An enduring challenge. Paediatr Rev - 2002; 23(10).
13. Smith V., Zupancic J., McCormick M., et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. J Pediatr-2005; 146:4.
14. Bernstein G., Mannino F., Heldt G. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. J Pediatr-1996; 128:453.
15. Blayney M., Kerem E., Whyte H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. J Pediatr-1991; 118:201.
16. Brion L., Primhak R., Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. CochraneDatabase Syst Rev-2003.
17. Brundage K., Mohsini K., Froese A. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary

dysplasia. Am Rev Respir Dis -1990; 142:1137.

18. Burch K., Rhine W., Baker R., et al. Implementing potentially better practices to reduce lung injury in neonates. Pediatrics-2003;lll:e432.
19. Burri P. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald J (eds.) Lunggrowth and development. New York: Marcel Dekker; 1997.
20. Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol -1996; 22:215.
21. Cole C., Colton T., Shah B. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med -1999; 340:1005.
22. Darlow B., Graham P. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev – 2002.
23. Davis J., Richter S., Biswas S. Long-term follow-up of premature infants treated with prophylactic, intratracheal recombinant human CuZn superoxide dismutase. J Perinatol - 2000; 20:213.
24. Davis J., Sinkin R., Aranda J. Drug therapy for bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol -1990; 8:117.
25. Davis P., Henderson-Smart D. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev – 2000.