

Д.Ю. Овсянников

Российский университет дружбы народов, Москва

Бронхолегочная дисплазия — фактор риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: 8 (499) 154-44-59

Статья поступила: 22.04.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

88

Бронхолегочная дисплазия, первоначально описанная как ятрогения у глубоконедоношенных детей, длительно находившихся на искусственной вентиляции легких, в настоящее время рассматривается в качестве хронического заболевания легких у детей. Начинаясь в неонатальном периоде, бронхолегочная дисплазия в старшем возрасте характеризуется персистирующими респираторными симптомами, повторными госпитализациями в связи с нарастанием бронхообструктивного синдрома, основным этиологическим фактором которого является респираторно-синцитиальный вирус. В обзоре на основании современных данных литературы и результатов собственных исследований представлены сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и патоморфологии, клинике и диагностике бронхолегочной дисплазии и вкладе респираторно-синцитиального вируса в развитие ее обострений. Приведена современная классификация заболевания. Подходы к терапии и профилактике охарактеризованы с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, респираторно-синцитиальный вирус.

Недоношенность — одна из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, которая связана с высокой смертностью преждевременно родившихся детей, их инвалидизацией в последующем. Среди патологических состояний

у недоношенных детей особое место занимают респираторные расстройства, требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Грозным осложнением данной терапии является бронхолегочная дисплазия (БЛД).

D.Yu. Ovsyannikov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Bronchopulmonary dysplasia is a risk factor in the respiratory syncytial virus infection in children

Bronchopulmonary dysplasia, originally described as iatrogeny in extreme premature infants who had long-term artificial pulmonary ventilation, is currently viewed as a chronic lung disease in children. With the onset in the neonatal period, at an older age bronchopulmonary dysplasia is characterized by persisting respiratory symptoms, hospital readmissions due to an intensifying broncho-obstructive syndrome, the related etiological factor of which is respiratory syncytial virus. The review using evidence from current professional sources provides information about epidemiology, etiology, pathogenesis and pathomorphology, the clinical picture and diagnostics of bronchopulmonary dysplasia and contribution of respiratory syncytial virus to disease exacerbation. The up-to-date classification of disease is provided. Approaches to therapy and prevention are characterized from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, respiratory syncytial virus, children.

Терминология и классификация

Первое определение и классификация БЛД были даны в декабре 1967 г. молодым врачом Стенфордского университета W.H. Northway и его коллегами в оригинальном исследовании, представлявшем собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших респираторный дистресс-синдром и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 ч и более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу тела при рождении 2200 г. На основании этих данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового заболевания легких — БЛД, развитие которого он связывал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80–100% кислорода [1]. Тогда же, на основании установленной корреляции морфологических и рентгенографических изменений, была представлена стадийность развития заболевания, подтверждающаяся современными исследованиями [2] (табл. 1).

В дальнейшем происходило усовершенствование диагностических критериев БЛД как за рубежом, так и в нашей стране. В декабре 2008 г. в Екатеринбурге на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания было дано новое определение БЛД, отражающее современные представления о заболевании, а также представлены критерии диагноза и классификация [3]. Согласно новому определению, БЛД (код в МКБ X P27.1) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоконедоношенных 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 на 28 сутки жизни и /или старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. Критерии диагностики БЛД подразделяются на клинические и рентгенологические.

Клинические критерии включают в себя следующие: ИВЛ 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; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развиваю-

щаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP). Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Синонимами термина «БЛД» является «хроническое заболевание легких недоношенных». Вместе с тем, использование именно термина «БЛД» рекомендуется экспертами Российского респираторного общества, Американского торакального общества как более подходящее для описания неонатального легочного процесса по сравнению с термином «хроническое заболевание легких недоношенных» [3, 4].

Согласно принятой классификации, БЛД подразделяется по форме, тяжести и периоду болезни (обострение и ремиссия) [3]. По форме различают БЛД доношенных, БЛД недоношенных (классическую и новую формы). **Классическая форма** развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома, имели место «жесткие» режимы ИВЛ. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы. **Новая форма** развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 нед, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия. БЛД доношенных развивается и у детей, рожденных в срок, и клинически и рентгенологически сходна с классической формой БЛД недоношенных. По тяжести БЛД подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 2).

К осложнениям БЛД относятся хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия. Диагноз «Бронхолегочная дисплазия» правомочен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста. В более старшем возрасте БЛД указывается лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе.

Пример формулировки диагноза: «Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность».

Эпидемиология

Данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах мира и в разных центрах. На показатель заболеваемости влияют используемые критерии диагноза, показатель смертности недоношенных новорожденных, исследуемая популяция, уровень технического оснаще-

Таблица 1. Стадии бронхолегочной дисплазии (по Northway W.H. и соавт. (1967), Cherukupalli K. и соавт. (1996) [1, 2])

Стадия	Возраст	Морфология	Рентгенографические изменения
I	2–3 день	Респираторный дистресс-синдром, острое повреждение легкого	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4–10 день	Экссудативный бронхиолит, интерстициальный отек	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10–20 день	Пролиферативный бронхиолит	Мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), мигрирующие ателектазы
IV	21–28 день	Облитерирующий бронхиолит, фиброз	Эмфизема, линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

Таблица 2. Критерии тяжести бронхолегочной дисплазии [3]

Степень	Критерии тяжести		
	Анамнестические*	Клинические	Рентгенологические
Легкая	Дыхание комнатным воздухом	Симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРИ	Вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5)
Среднетяжелая	Потребность в кислороде менее 30%	Симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРИ, 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

Примечание.

* — уточняется состояние кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 нед гестации) или в 56 дней гестации (у детей, рожденных после 32 нед гестации) или при выписке.

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИ — острая респираторная инфекция.

ния и интенсивность работы стационара. В среднем, по данным разных центров, БЛД развивается у 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ [5, 6]. В США ежегодно регистрируется около 10 000–12 000 новых случаев заболевания, и БЛД по распространенности считается вторым после бронхиальной астмы хроническим заболеванием легких у детей [7]. По данным, полученным в Германии, из 8059 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед, после 28 дня жизни 29% получили дополнительный кислород [8]. В Великобритании, среди детей с гестационным возрастом менее 26 нед, родившихся в 1994 г., в 50% случаев сохранялась зависимость от кислорода до момента предполагаемых родов, и среди этих детей — 16% нуждались в кислороде до 1 года [9]. По данным исследования, проведенного в Японии, включавшего 2145 детей с очень низкой массой тела, рожденных в 2003 г. и наблюдавшихся в 37 перинатальных центрах, из которых 56% пациентов потребовалось интубация и ИВЛ после рождения, а 90% — кислородотерапия, БЛД наблюдалась у 28–33% детей [10]. Данные о частоте БЛД в целом по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют; имеющиеся сведения касаются частоты заболевания в различных регионах и отдельных центрах среди разных популяций детей. По данным А. В. Богдановой, в Санкт-Петербурге этот показатель составляет 10% среди детей, родившихся с весом менее 1500 г и находившихся на ИВЛ [11]. Сопоставимую частоту продемонстрировало эпидемиологическое исследование стационарной заболеваемости 324 глубоко недоношенных детей (с массой тела при рождении менее 1500 г) 1999–2001 гг. рождения, проведенное в г. Москве. Частота сочетания заболеваний (синдром дыхательных расстройств + хроническое заболевание легких) у детей данной выборки составила от 10,2 до 15,5% (в разные годы) [12]. По данным Омского перинатального центра, БЛД развилась у 26,2% детей из 665 пациентов отделения реанимации новорожденных за пятилетний период (1997–2001 гг.) [13]. Исследование Л. А. Федоровой (Санкт-Петербург, 2000–2002 гг.) анализировало частоту БЛД у 111 детей с очень низкой массой тела при рождении

и сроком гестации менее 32 нед. Частота БЛД в целом в данной группе составила 19%, при этом максимальная частота отмечена у детей, рожденных на 23–26 нед (29,6%), минимальная — у детей со сроком гестации 31–32 нед (10%) [14]. Результаты катамнестического наблюдения за недоношенными детьми в других регионах РФ демонстрируют низкую частоту выявления БЛД: 2,3% из 87 детей с экстремально низкой массой тела (Иваново, 1993–2004 гг.), 15% из 30 детей с экстремально низкой массой тела (Астрахань) [15, 16].

Как видно из представленных данных, в целом показатели частоты диагностики БЛД за рубежом существенно превышают отечественные показатели, что можно связать с гиподиагностикой БЛД в нашей стране; это подтверждают и результаты нашего исследования. Частота поздней диагностики БЛД (после неонатального периода) в 2000–2002 гг. составляла 30% [17]. Результаты нашего исследования с использованием современных критериев диагностики установили, что среди детей с экстремально низкой массой тела при рождении частота БЛД составляет 47%, а среди детей с очень низкой массой тела — 41% [18].

Этиология

В современных условиях отмечается эволюция этиологии БЛД у детей. Если первоначально заболевание в виде постнатального воспаления и фиброза рассматривалось как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, то в настоящее время считают, что недоношенность, хориоамнионит и постнатальное недоразвитие легких играют большую роль в развитии БЛД [1, 4].

БЛД является мультифакториальным заболеванием. Факторами риска развития БЛД являются:

- незрелость легких, дефицит сурфактанта и антиоксидантов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, гестационным возрастом менее 30 недель;
- ИВЛ более 3 дней с высокой фракционной концентрацией кислорода (FiO_2) во вдыхаемой смеси (более

50%) и пиковым давлением вдоха (PIP) более 30 см вод. ст. («жесткие режимы»);

- хориоамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная или вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис;
- синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема легких);
- отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого функционирующего открытого артериального протока;
- недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, низкие темпы роста;
- бронхиальная астма (БА) в семейном анамнезе, мужской пол, дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки развития легких;
- дисфункция в системе эластаза/антипротеаза в поврежденной легочной ткани;
- хронический гастроэзофагальный рефлюкс с эпизодами аспирации;
- гиповитаминозы А, Е, С, дефицит селена, серосодержащих аминокислот [4, 7, 14, 19–21].

Патогенез и патоморфология

В связи с совершенствованием техники вентиляции недоношенных детей и выживанием недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой (до 1000 г) массой тела, малым гестационным возрастом, БЛД в настоящее время рассматривается как группа заболеваний с различной патофизиологией. Выделяют классическую («старую») и «новую» БЛД. Последняя развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом менее 32 нед, не обязательно находившихся на «жестких» режимах вентиляции или вообще на ИВЛ, в том числе после применения сурфактанта [4, 7, 19, 21]. В основе классической БЛД, описанной W. H. Northway, лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе [1, 2]. На основании морфологических данных W. H. Northway выделил 4 стадии развития БЛД (табл. 1). В первые три дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром новорожденных. В течение последующих дней первой недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстиция, наблюдается некроз бронхиол, сквамозная метаплазия мерцательного эпителия, гипертрофия гладкой мускулатуры, отмечается инициальный септальный фиброз. На 2–3 неделе (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхолиту, бронхиолэкстазам, гладкомышечной гипертрофии стенки бронхов, сосудов. Последнее является причиной развития легочной гипертензии и легочного сердца. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) [1, 2]. Макроскопически чередование участков эмфиземы и фиброателектазов создает картину «булыжной мостовой» (рис. 1).

Первичное (респираторные расстройства) и ятрогенное (баротравма, высокие концентрации кислорода) повреждение легких при БЛД сочетается с аутоальтерацией легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции, которая сопровождается повы-

Рис. 1. Макроскопический препарат легких ребенка с бронхолегочной дисплазией. Картина «булыжной мостовой»



шением уровня свободных радикалов кислорода, воспалительных медиаторов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , 6 и 8, фактора некроза опухолей α) в бронхоальвеолярном лаваже у детей с БЛД [4, 7, 22, 23]. Гиперцитокинемия усугубляет развитие гипотрофии у детей с БЛД, лежит в основе специфической анемии, отличной от анемии недоношенных [23, 24].

«Новая» БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Альвеолярная стадия развития легких продолжается примерно от 36 недели гестации до 18 мес постнатальной жизни. В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в саккулах (мешочках). Дети с «новой» БЛД рождаются до сроков начала этого процесса. Кроме того, факторами, ингибирующими альвеоляризацию, являются волюмо- и баротравма, кислород (гипероксия или гипоксия), цитокины, пре- и постнатальная инфекция, неадекватное питание, кортикостероиды. В отличие от классической БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при «новой» БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, фиброз выражен минимально [1, 6, 15]. Отличия морфологии «классической» и «новой» формы БЛД представлены в табл. 3.

Таким образом, морфологическая картина БЛД характеризуется альтерацией, воспалением и фиброзом, которые сочетаются с нарушением развития основных компартментов дыхательной системы — бронхов, альвеол и сосудов (рис. 2).

Клиника и диагностика

У больных с классической формой БЛД в анамнезе имеются указания на проведение ИВЛ с «жесткими режимами». Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10 дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу респираторного дистресс-синдрома, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния [7, 9, 11, 14]. У некоторых пациентов регистрируется атипичное течение заболевания, более легкое, чем у детей с классической БЛД. Эта группа состоит из младенцев, которые родились более зрелыми и с большей массой тела по сравнению с детьми с классической формой БЛД, которые либо вообще не имеют поражения легких, либо имеют минимальное

Таблица 3. Морфология различных форм бронхолегочной дисплазии (БЛД) [25]

Пресурфактантная («старая БЛД»)	Постсурфактантная («новая БЛД»)
Чередование аталектазов с участками гиперинфляции Тяжелые повреждения респираторного эпителия (напр., гиперплазия, сквамозная метаплазия) Выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей Выраженная диффузная фибропролиферация Гипертензивное ремоделирование легочных артерий Снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая региональная гетерогенность болезни легких Редкое повреждение респираторного эпителия Легкое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей Редкие фибропластические изменения Число артерий уменьшено (дисморфизм) Меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол

Рис. 2. Патогенез БЛД



их повреждение, обходятся после разрешения респираторного дистресс-синдрома в течение нескольких суток без дополнительного кислорода и становятся кислородозависимыми позднее [26]. Вместе с тем, ИВЛ — не обязательное условие для развития заболевания, его «новая» форма может развиваться у детей, которым проводилась респираторная терапия с помощью NCPAP, у которых не было респираторного дистресс-синдрома [8, 19]. Специфических клинических проявлений БЛД нет. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Кожные покровы обычно бледные, с цианотичным оттенком, после системного введения глюкокортикостероидов

возможно развитие кушингоидного синдрома (рис. 3). Грудная клетка эмфизематозно вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, затрудненным удлинением выдохом; коробочный перкуторный звук или притупление перкуторного звука; аускультативно — ослабление дыхания, крепитация, проводные, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, возможен стридор. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. Эта зависимость от кислорода и ИВЛ может проявляться по-разному. В легких случаях можно наблюдать лишь невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 нед, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гипер-

Рис. 3. Синдром Кушинга у кислородозависимого ребенка с тяжелой БЛД в результате профилактики дексаметазоном



отеки [9, 11, 14]. Клиническая картина «новой» формы БЛД характеризуется сравнительно редким возникновением бронхообструктивного синдрома [27]. Рентгенологические признаки были предложены в качестве критериев и определения стадии БЛД уже при первом описании заболевания W. H. Northway (1967) (табл. 1, рис. 4). Изменение тяжести БЛД и патоморфоз заболе-

вания с момента первоначального описания не могли не отразиться и на его рентгенографической картине. В настоящее время БЛД — следствие по классическим стадиям от I к IV по W. H. Northway и корреляция рентгенологических изменений с данными аутопсии наблюдается только у 40% больных. Более чем у половины детей с БЛД рентгенологические изменения отстают от морфологической стадии, то есть на рентгенограммах процесс выглядит более оптимистично. Рентгенологические изменения у детей с «новой» БЛД представлены в тяжелых случаях повышенной воздушностью и неомогенностью легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, распространяющимися к периферии, и лишь равномерным затемнением («затуманенностью») в легких случаях [27] (рис. 5).

Рентгенологические изменения у детей с БЛД часто накладываются на явления интерстициальной эмфиземы легких, постепенно сливаясь с одним из двух типов изменений, которые являются прогностически значимыми в первые 28 дней жизни: I тип — гомогенное затемнение без грубой сетчатости, II тип — грубая сетчатость и линейные уплотнения с мелкими полупрозрачными кистами. I тип считается прогностически более благоприятным [28].

A. Greenough предложила простую систему для рентгенографической оценки БЛД (табл. 4). Использование данной системы позволило дифференцировать детей, зависимых и независимых от кислорода в 36 нед постконцептуального возраста [29].

Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с «классической» формой БЛД: гиперинфляция, деформация сосудистого рисунка, летнообразные уплотнения, мелкоочаговые просветления, 24 сутки жизни, БЛД III–IV стадия

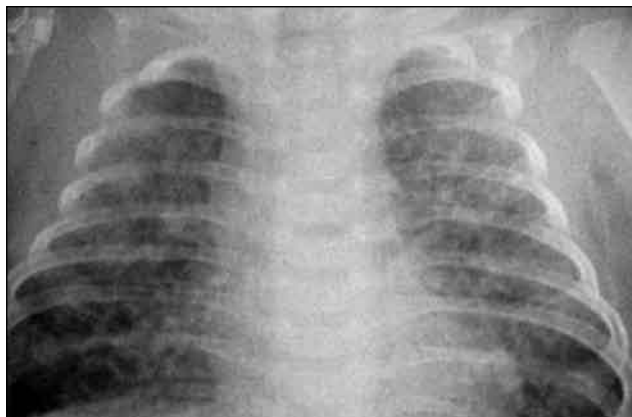


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с «новой» формой БЛД: легочная ткань не вздута, «диффузная неотчетливость», нет участков уплотнения (фиброза), локального повышения прозрачности, 50 сутки жизни

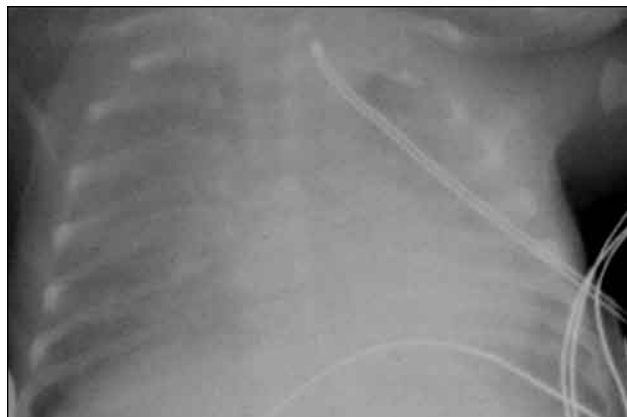


Таблица 4. Рентгенологическая шкала оценки бронхолегочной дисплазии [29]

Стадия	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	–	–

Примечание.

* — число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально; ** — фокальные области линейной или узловой плотности в пределах зоны (1/2 легкого с каждой стороны); *** — прозрачные интрапаренхиматозные поражения с четким контуром.

Естественное течение болезни

Согласно позиции как отечественных, так и зарубежных исследователей, БЛД представляет собой вариант хронического обструктивного заболевания легких у детей [4, 11, 14]. Цитоморфологические исследования бронхоальвеолярных смывов пациентов с БЛД продемонстрировали, что в течение 2–7 лет у больных сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [11].

Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция постепенно улучшается с возрастом, но повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее трех лет, и в возрасте 7–10 лет выявляется высокая частота бронхиальной гиперреактивности в ответ на ингаляцию гистамина и метахолина. С наибольшей частотой нарушения респираторной функции регистрируются у детей с БЛД в возрасте до 2 лет. Существует большое число исследований респираторной функции у детей 5–18 лет с диагностированной БЛД в неонатальном периоде, демонстрирующих следующие изменения: снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности легких, повышение бронхиального сопротивления, бронхиальной гиперреактивности, остаточного объема легких [4, 7, 21, 30–32]. Мета-анализ 18 исследований ФВД у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших «классической» формой БЛД в 1990-е годы, установил, что во всех, кроме двух исследований, показатель ОФВ₁ был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель ОФВ₁ составил менее 80%, что позволяет отнести детей с БЛД к группе риска хронической обструктивной болезни легких во взрослом состоянии [32]. Также длительно, до 3–18 лет персистируют рентгенографические изменения [11, 31].

После неонатального и ближайшего к нему периода, дальнейшее 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, но у части больных нарушения сохраняются длительно. Стойкое тахипноэ, периодический стридор, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором. Тяжелая БЛД характеризуется хронической дыхательной недостаточностью, в ряде случаев, требующей домашней кислородотерапии [4, 11, 30]. По данным разных исследователей, дети с БЛД до 7–10 лет, особенно до 5–6 лет, склонны к более частому возникновению персистирующих симптомов и заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом. Легочные

инфекции (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, в том числе аспирационные) носят рецидивирующий характер, являясь причиной обострений болезни, повторных госпитализаций и нередко непосредственной причиной смерти детей с БЛД [31]. По нашим данным у 2/3 детей первых лет жизни с «классической» БЛД регистрировались симптомы хронической дыхательной недостаточности, 75% переносили обострения, в т.ч. половина из них — повторные [17].

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с БЛД

Ведущим этиологическим фактором бронхиолитов у детей с БЛД, рассматриваемых в качестве обострений в связи с хроническим характером болезни и персистенцией воспаления респираторного тракта, является респираторный синцитиальный вирус (RSV) [3, 11]. Этому получены эпидемиологические и клинические подтверждения.

J. R. Groothuis с коллегами (1988) в течение 4 мес наблюдали 30 детей в возрасте до 2 лет с БЛД. За период исследования у 27 были зарегистрированы острые респираторные инфекции, из них у 16 возбудителем был RSV. 11 детей из 16 потребовали госпитализации: у 5 в анамнезе были RSV-инфекции, 2 детей потребовали ИВЛ [33]. В качестве причин отнесения БЛД к факторам риска тяжелого течения RSV-инфекции рассматриваются сниженный легочный резерв, бронхиальная гиперреактивность, свойственные детям с БЛД, а также усугубление при инфицировании RSV морфологических изменений, характерных для БЛД, усиление имеющейся хронической необратимой бронхиальной обструкции за счет отека и заполнения бронхов и бронхиол некротическими массами [34–37]. Этим определяются более высокие показатели госпитализаций и летальности при RSV-инфекции у детей с БЛД по сравнению с детьми, не имеющими данного хронического заболевания легких.

T. G. Boyce с коллегами в рамках продленного (1989–1993 гг.) исследования, включавшего детей в возрасте до 3 лет, проанализировали сравнительную частоту госпитализаций по поводу RSV-инфекции у детей с БЛД и детей с отсутствием факторов риска тяжелого течения RSV-инфекции, к которым также относили недоношенность и врожденные пороки сердца (данные пациенты составляли отдельные группы) [38]. Частота госпитализаций на 100 детей с БЛД и доношенных без БЛД и врожденного порока сердца в зависимости от возраста представлена в табл. 5. Как можно видеть из табл. 5, частота госпитализаций детей с БЛД по поводу RSV-инфекции значительно превышала таковую по сравнению с группой детей низкого риска, оставаясь высокой первые два года жизни.

L. Navas с коллегами в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализировали течение

Таблица 5. Частота госпитализаций детей по поводу RSV-инфекции в зависимости от возраста [38]

Возраст, мес	Доношенные дети без БЛД и ВПС, %	Дети с БЛД, %
0–6	4,4	56,2
6–12	1,5	21,4
12–24	0,4	7,3
24–36	0,1	1,3

Примечание.

БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца.

и исходы RSV-бронхиолитов у 200 детей с БЛД, госпитализированных в период с 1988 по 1991 гг. в Канаде [39]. Среди детей с БЛД 80% нуждались в респираторной поддержке и требовали оксигенации, 32% были госпитализированы в отделения интенсивной терапии, 17% детей проводилась ИВЛ. Летальность в группе детей с БЛД составила 3,5%, в то время как среди детей, имевших такие предикторы тяжелого течения бронхиолита, как иммунодефицит, недоношенность, возраст до 6 недель, гипоксия, не погиб ни один ребенок. Таким образом, БЛД является независимым фактором риска летального исхода у детей с RSV-инфекцией.

Исходы и прогноз

Сложность долгосрочного прогноза у детей с БЛД в целом определяется тем, что больные, у которых данная патология была выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли второго-третьего десятилетия жизни. Подтверждением данного положения является существующая неопределенность исходов БЛД у детей. Обобщая современные сведения о катамнезе детей с БЛД можно выделить следующие варианты исходов при данном заболевании: 1) клиническое выздоровление; 2) облитерирующий бронхиолит; 3) интерстициальный пневмонит грудного ребенка; 4) хроническое заболевание легких (детей и молодых взрослых), аналогом которого в отечественной пульмонологии может являться хронический бронхит; 5) эмфизема легких [4, 7, 11, 40, 41].

Дискуссионным является вопрос об отношении БЛД и бронхиальной астмы. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту БА в семейном анамнезе у детей, развивших БЛД [7, 14, 25]. Н. П. Шабалов (2004) описывает наблюдение одновременного возникновения приступа БА у отца ребенка с обострением БЛД у ребенка [14]. И. И. Балаболкин (2003) относит БЛД к факторам значительного риска возникновения бронхиальной астмы у детей [42]. Действительно, наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА. С другой стороны, БЛД включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА [43]. Отличны морфология и патогенез данных заболеваний, дети с БЛД имеют необратимую бронхиальную обструкцию, что подтверждается пробами с бронхолитиками [4, 32]. В целом, в настоящее время считается доказанной нозологическая самостоятельность БЛД и, несмотря на наличие некоторого сходства БЛД с тяжелой БА, БЛД правильнее относить к так называемым «астмаподобным состояниям» [32].

В первоначально описанной W. H. Northway (1967) группе из 32 детей только 13 выжили к 1 месяцу жизни. Среди выживших пациентов 9 (69%) имели тяжелую БЛД и 5 умерли на первом году жизни от легочной гипертензии и легочного сердца. У оставшихся 4 детей сформировались персистирующие болезни легких [1]. В последующем сообщалось о достаточно высоких показателях смертности у детей с БЛД, достигающих 36% в первые три месяца жизни и 11% у детей первого года жизни [9]. В контрасте с этими данными некоторые современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД. M. Palta (1998) провел когортное исследование 533 детей с весом менее 1500 грамм, которые родились в 1988–1990 годах и выжили к моменту выписки из стационара. Частота БЛД в этой группе детей была равной 25%. Только 9 пациентов (1,7%) умерли после выписки, но не ясно до конца, были ли эти смерти связаны с БЛД. В этом исследова-

нии 21% детей имели респираторные проблемы к 2-м годам скорректированного возраста, которые слабо коррелировали с диагнозом БЛД [44]. В более позднем исследовании, также проведенном в Финляндии, после выписки наблюдались 211 детей с экстремально низкой массой тела. Несмотря на то, что почти 39% детей имели БЛД, всего один пациент умер от причины, непосредственно связанной с БЛД (смертность 1,2%) [45]. Таким образом, современные исследования свидетельствуют о том, что БЛД в «постсурфактантную» эру стала менее тяжелым заболеванием и ассоциируется с лучшим исходом. По нашим данным, летальность у детей с БЛД первых трех месяцев жизни составляет 6%, в возрасте до 1 года — 4% [18].

Терапия

Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у этих больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в дыхательных путях, постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации [46]. Целями лечения БЛД являются минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, в особенности в связи с усилением при ее развитии спазма легочных сосудов и легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхообструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких [47]. К терапевтическим стратегиям БЛД, эффективность которых была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), относятся кислородотерапия, использование кортикостероидов, бронхолитиков, витамина А [21].

Кислородотерапия. Количество кислорода и уровень оптимальной сатурации у пациентов с БЛД остаются противоречивыми. В исследовании STOP-ROR, в котором недоношенные дети рандомизировались по уровню сатурации 96–99% и 89–94%, было показано, что у детей с более высокой сатурацией чаще отмечались пневмонии, обострения БЛД, больше была длительность и потребность в кислородной поддержке, диуретиках и частота госпитализации в 3 мес скорректированного возраста [48]. Таким образом, у детей с БЛД рекомендуется поддерживать уровень сатурации 92–95%, а для детей с легочной гипертензией — 94–96% [25].

Глюкокортикостероиды. Существует несколько объяснений эффектов стероидов, ведущих к улучшению функции легких у детей с БЛД: поддержание β -адренергической активности, стимуляция продукции антиоксидантов, стабилизация клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессия цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [49]. Дексаметазон прочно вошел в практику лечения новорожденных с БЛД с 1980-х годов. РКИ, которых до начала XXI века было опубликовано более 30, показали, что плановое назначение дексаметазона недоношенным детям с очень низкой массой тела, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительность ИВЛ, частоту БЛД, укорачивает время экстубации, но не снижает неонатальную смертность [50]. К концу 1990-х годов появились результаты РКИ, в которых были тщательно проанализированы как ближайшие, так и отдаленные последствия постнатального профилактического лечения детей с очень низкой массой тела дексаметазоном [51]. В данных исследова-

ниях статистически достоверно было доказано наличие ранних и поздних побочных эффектов и осложнений терапии дексаметазоном. К ранним осложнениям относятся повышение частоты нозокомиальных инфекций, в том числе кандидозов, перфораций и кровотечений из желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, гипергликемий, гипертрофической кардиомиопатии; отмечаются также задержка роста, 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, слепоты. Токсичность наиболее выражена при назначении дексаметазона в первые 96 часов жизни. В связи с этим, использование дексаметазона в лечении детей с очень низкой массой тела в настоящее время сократилось.

Согласно заключению «Комитета плода и новорожденного» Американской академии педиатрии, рутинное использование парентерального дексаметазона для профилактики или лечения БЛД у детей с очень низкой массой тела не рекомендуется, особенно в первые 2 недели жизни. Применение кортикостероидов должно быть исключительно ситуационным, т.е. у детей, требующих максимальной вентиляционной и кислородной поддержки [52].

Оказалось также, что 1/10 ранее использовавшейся дозы дексаметазона имела краткосрочные положительные эффекты. Основная идея современных рекомендаций — начало терапии не ранее 7-го дня жизни, использование наименьших доз и самым коротким курсом. При развившейся БЛД или убедительных клинико-лабораторных данных о высоком риске БЛД (FiO₂ более 50–70–80%, необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ, среднее давление в дыхательных путях более 7–10, рентгенологические данные, свидетельствующие о стойком отеке легких или картина, напоминающая «пчелиные соты»), особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 недель, на 10–14–30-й день жизни при отсутствии инфекционного процесса, в том числе грибковой колонизации, назначают дексаметазон. Стартовая доза 0,05–0,1–0,2 мг/кг в сут каждые 12 ч, в течение 48 ч. После 48 ч дозу уменьшают вдвое. Длительность курса 7 дней. Если нет ответа на терапию в течение 72 ч, стероиды отменяются. Нет подтверждения того, что такой короткий курс оказывает влияние на надпочечники. Если ребенок отвечает на терапию и есть возможность снизить концентрацию кислорода более, чем на 20% или полностью отлучить ребенка от вентилятора, курс стероидов продолжается до 7 дней. Возможность повторного курса обсуждается в случае, если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса, но не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ [7, 8, 9, 14, 21, 47, 52].

Бронхолитики. Младенцы с БЛД имеют гипертрофию гладких мышц бронхов, поэтому у них может быть положительный ответ на бронходилататоры. Теофиллин, кроме бронходилатирующего эффекта, обладает другими важными эффектами для детей с БЛД: стимулирует дыхательный центр, уменьшая частоту апноэ, улучшает сократительную функцию диафрагмы, снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает комплайнс, мягко стимулирует диурез. Теофиллин назначается в поддерживающей дозе 1–3 мг/кг в сут каждые 8–12 ч. Нагрузочная доза эуфиллина 5–6 мг/кг, затем 3–6 мг/кг в сут каждые 8–12 ч [14].

Ингалируемые β_2 -агонисты и М-холинолитики, обладая синергичным действием, могут у детей с БЛД временно улучшать функцию легких и газов крови, при назначении в первые 14 дней жизни [53]. Результаты РКИ, проведенного В. Yuskel и соавт. (1990), позволяют предположить, что ингалируемые бронходилататоры эффективны у недоношенных детей, если они используются при наличии симптомов бронхообструкции, но не имеют никаких преимуществ при рутинном использовании [54]. РКИ по сравнению действия сальбутамола и ипратропиума бромидов у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г. показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров. Авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхообструкции у новорожденных на ИВЛ [55].

Витамин А. Мета-анализ РКИ показал, что добавление витамина А в терапию детей с БЛД снижало смертность или потребность в кислороде в возрасте 1 мес и 36 нед постконцептуального возраста, но развитие побочных эффектов (симптомы гипervитаминоза А), особенно при сочетании с назначением стероидов, определило необходимость мониторингирования уровня ретинола в плазме (желательная концентрация — 30–60 мкг/дл) [56]. Используют внутримышечное введение 5000 МЕ 3 раза в нед в течение 4 нед.

Профилактика

Профилактические стратегии, нацеленные на предотвращение или минимизацию повреждения легких у пациентов с БЛД, с позиций доказательной медицины могут быть разделены на 4 группы: 1) снижающие частоту развития БЛД (при этом при ряде вмешательств возможны серьезные побочные эффекты); 2) не оказывающие положительного эффекта на частоту БЛД, но имеющие другие важные клинические преимущества (снижение продолжительности ИВЛ, кислородозависимости, частоты обострений БЛД); 3) с отсутствием положительных эффектов в отношении БЛД; 4) вмешательства, в отношении которых в настоящее время РКИ продолжаются и пока не получено убедительных данных [21] (табл. 6). К первой группе вмешательств могут быть отнесены профилактика дексаметазоном, высокочастотная струйная вентиляция (high frequency jet ventilation, HJV), применение которой в одном исследовании ассоциировалось со снижением заболеваемости БЛД на 36 нед посконцептуального возраста и потребностью в домашней кислородотерапии [57]. Мета-анализ результатов 11 РКИ, в которых младенцы рандомизировались для получения высокочастотной осцилляторной вентиляции (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) или принудительной ИВЛ в первые 24 ч после рождения, продемонстрировал, что HFOV ассоциировалась с умеренным снижением частоты БЛД у выживших [58].

Ко второй группе могут быть отнесены пациент-триггерная вентиляция (в сравнении с традиционной не снижает частоту БЛД, хотя уменьшает время отлучения от ИВЛ, если она начата в период выздоровления от БЛД), а также дополнительное лечение асимптоматического открытого артериального протока индометацином [21]. Для профилактики RSV-инфекции был предложен специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против RSV (RSV-IGIV). Среди детей, которым проводились ежемесячные инфузии RSV-IGIV в период сезонного подъема распространения RSV, частота госпитализаций, связанных с инфекциями, вызванными RSV, сократилась на 41% в сравнении контрольной группой пациентов, получавших плацебо [59]. Важными положительными эффектами в виде снижения частоты обострений и госпи-



Что Калетра значит для меня

**Жить полной жизнью,
планировать будущее
и оставаться собой.**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАЛЕТРА

КАЛЕТРА (лопинавир/ритонавир).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира.

Регистрационный номер ЛСР-000539/08.

Калетра содержит лопинавир, который является ингибитором протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2, и ритонавир, который ингибирует метаболизм лопинавира в печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей старше 3 лет в составе комбинированной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: известная повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к другим вспомогательным ингредиентам препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременный прием следующих препаратов: астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, ловастатин, симвастатин, рифампицин, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин), зверобой продырявленный. Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме – раствор для приема внутрь).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: вирусный гепатит В и С, цирроз печени, гемофилия А и В, дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), больные с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, повышением уровня «печеночных ферментов», пожилой возраст (старше 65 лет).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь независимо от приема пищи. Таблетки Калетра следует проглатывать целиком, их нельзя жевать или разламывать.

Взрослые: для пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день или 800/200 мг (4 таблетки) один раз в день; для пациентов, получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. Применение препарата 1 раз в день у этих пациентов не изучалось, поэтому не рекомендуется. Применение таблеток Калетра в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует корректировки дозы.

В сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиrom, нелфинавиrom таблетки Калетра можно применять в дозе 400/100 мг (2 таблетки) 2 раза в день без корректировки дозы. При одновременном приеме с данными препаратами таблетки Калетра не следует назначать 1 раз в день.

Дети (старше 3 лет): у детей с массой тела 40 кг и более или площадью поверхности тела более 1,3 м² можно применять таблетки Калетра в дозе 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. У детей с массой тела менее 40 кг и с площадью поверхности тела менее 1,3 м² рекомендуется применять раствор Калетра для приема внутрь. Применение таблеток Калетра один раз в день у детей не изучалось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: у 2 и более % пациентов: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, дисфагия, астения, лихорадка, озноб, головная боль, бессонница, парестезии, пониженное либидо, депрессия, судисные нарушения, артериальная гипертензия, липидистрофия, сыпь, миалгия, бронхит, гипогонадизм у мужчин, аменорея, анорексия, снижение массы тела. Менее чем у 2% взрослых: гриппоподобный синдром, фурункулез, гастроэнтерит, бактериальные инфекции, средний отит, фарингит, синусит, синузит и вирусные инфекции, кисты и доброкачественные опухоли кожи, анемия, лейкопения и лимфаденопатия, аллергические реакции, синдром Кушинга и гипотиреоз, авитаминоз, дегидратация, сахарный диабет, повышение аппетита, лактацидоз, ожирение и прибавка массы тела, нарушение сна, жажда, тревога, апатия, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, нервность и нарушение мышления, амнезия, атаксия, церебральный инфаркт, судороги, головокружение, дискинезия, энцефалопатия, экстрапирамидный синдром, паралич лицевого нерва, мышечный гипертонус, мигрень, нейропатия, периферический неврит, сонливость, потеря или извращение вкуса и тремор, нарушение зрения, шум в ушах и головокружение, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сердечные боли, тромбоз глубоких вен, ортостатическая гипотензия, тромбоз, флебит, варикозное расширение вен и васкулит, астма, усиление кашля, одышка, отек легких и ринит, запор, сухость во рту, энтерит, энтероколит, отрыжка, эзофагит, недержание кала, гастрит, геморрагический колит, периодонтит, стоматит и язвенный стоматит, панкреатит, холангит, холецистит, гепатит, гепатомегалия, жировые отложения в печени, болезненность печени и желтуха, акне, алопеция, сухость кожи, экзема, эксфолиативный дерматит, отек лица, макулопапулезная

сыпь, изменения структуры ногтей, зуд, себорея, изменение цвета кожи, язвы кожи, стрии и потливость, артралгии, артроз, боль в спине и остеоартроз, изменения в суставах и мышечная слабость, камни в почках, нефрит, нарушение эякуляции, увеличение грудных желез, гинекомастия, импотенция, боль в грудной клетке, боль за грудиной, недомогание, общий и периферические отеки. Изменение лабораторных показателей: увеличение содержания глюкозы, мочевой кислоты, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, амилазы, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), снижение содержания неорганического фосфора, нейтропения. Дети: профиль побочных явлений у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет был сходным с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались сыпь, извращение вкуса, рвота, диарея. Со стороны лабораторных показателей: увеличение содержания общего билирубина, общего холестерина, амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, нейтропения, тромбоцитопения, повышение или понижение содержания натрия. При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы и брадикардии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: зидовудин, абакавир, тенофовир, невирапин, эфавиренз, делавирдин, ампренавир, фосампренавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир, ритонавир, тирапранавир, амидодарон, бепридил, лидокаин, хинидин, дигоксин, фенирамин, эритромицин, кларитромицин, винкристин, винбластин, тразодон, варфарин, фенотербитал, фенитоин, карбамазепин, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (феллодипин, нифедипин, никардипин), ловастатин, симвастатин, atorвастатин, розувастатин, дексаметазон, флутиказон, силденафил, тадалафил, варденафил, циклоспорин, такролимус, сиролимус, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, рифампицин, рифабутин, метадон, пероральные контрацептивы, зверобой продырявленный, астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин). Не ожидается клинически значимого взаимодействия: дезипрамин, омепразол, ранитидин, флувастатин, дапсон, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин, флуконазол.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

PR-RU-ABB-KAL-02(01/09)

Таблица 6. Профилактические стратегии при бронхолегочной дисплазии (БЛД) (по Greenough A. (2006) [21] с дополнениями)

Группа	Стратегии
Снижают частоту развития БЛД	Дексаметазон, высокочастотная струйная вентиляция, высокочастотная осцилляторная вентиляция, применение NO, прием матерью до родов витаминов С и Е, кофеин для профилактики апноэ, раннее применение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме
Не снижают частоту развития БЛД, но имеют другие преимущества	Пациент-триггерная вентиляция, лечение асимптоматического открытого артериального протока индометацином, ингаляционные глюкокортикостероиды, специфический иммуноглобулин против RSV
Не снижают частоту развития БЛД	Аntenатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона; постнатальное лечебное применение сурфактанта, полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы; ограничение жидкости, диуретики
Рандомизированные клинические исследования продолжаются	Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP), антибиотикотерапия колонизации <i>U. urealyticum</i>

тализаций у детей первых лет жизни с БЛД, модификацией течения заболевания в сторону более легкого течения обладает будесонид (Пульмикорт), назначаемый в качестве базисной терапии [60].

Стратегии третьей группы, не оказывающие по результатам РКИ положительного действия на частоту БЛД, включают в себя антенатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона, постнатальное применение сурфактанта, полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы, ограничение жидкости [21].

На практике часто используется для предотвращения БЛД стратегия постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовые катетеры. Известно, что раннее и агрессивное использование NCPAP может резко уменьшить потребность в вентиляции под положительным давлением и экзогенном сурфактанте, либо облегчить уход от вентиляции. В экспериментальной модели недоношенных обезьян такая стратегия ассоциировалась с меньшим повреждающим эффектом, но свидетельства того, что NCPAP снижает частоту БЛД у недоношенных детей, основывается либо на сравнении между центрами, либо на историческом контроле. В настоящее время было проведено всего несколько РКИ в отношении NCPAP. Этого недостаточно, чтобы говорить о клинически значимых результатах. Также продолжаются РКИ эффективности агрессивной антибиотикотерапии колонизации *U. urealyticum* для предотвращения БЛД. В целом, различные режимы вентиля-

ции были исследованы в ряде РКИ, но до настоящего времени систематический обзор таких исследований не смог идентифицировать режим с наиболее существенным воздействием на БЛД [21].

Заключение

Бронхолегочная дисплазия, первоначально описанная как ятрогения у глубоконедоношенных детей, длительно находившихся на ИВЛ, в настоящее время рассматривается в качестве хронического заболевания легких у детей. Начинаясь в неонатальном периоде, БЛД в более старшем возрасте характеризуется персистирующими респираторными симптомами, повторными госпитализациями в связи с нарастанием бронхообструктивного синдрома, основным этиологическим фактором которого является респираторно-синцитиальный вирус. Это определяет важность профилактики RSV-инфекции у детей с БЛД, являющейся независимым фактором риска летального исхода у детей данной респираторной инфекцией. Представленные в обзоре данные демонстрируют, что БЛД не является редким заболеванием, в РФ имеется гиподиагностика данного заболевания. Значительная часть применяемых терапевтических и профилактических стратегий у детей с БЛД в большой степени основывается на экстраполировании данных о патофизиологии этого заболевания. Вместе с тем, к настоящему времени накапливается все больше информации об оценке данных вмешательств с использованием методологии доказательной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Northway W.H., Rosan R.C. et al. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease // N. Engl. J. Med. — 1967. — V. 276. — P. 357–368.
- Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A. et al. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia // Pediatr. Pulmonol. — 1996. — V. 22. — P. 215–221.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // Доктор. Ру. — 2009. — № 1. — С. 7–13.
- 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. — V. 168. — P. 356–396.
- Bohin S., Field D.J. The epidemiology of neonatal respiratory disease // Early Human Development. — 1994. — V. 37. — P. 73–90.
- Shaw N., Gill B., Weindling M. et al. The changing incidence of chronic lung disease // Health Trends. — 1993. — V. 25. — P. 50–53.
- Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia / MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D. eds. Avery's Neonatology. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins. — 2005. — P. 578–599.
- Thomas W., Speer C.O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie // Monatsschrift Kinderheilkd. — 2005. — V. 153. — P. 211–219.
- Rennie J.M., Robertson N.R. A Manual of Neonatal Intensive Care. Oxford University Press, 2002. — Ch. 12. Chronic lung disease. — P. 204–214.
- Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation // Pediatrics. — 2006. — V. 118. — P. 1130–1138.

11. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Кокосова. — 2004. — С. 263–285.
12. 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. — 148 с.
13. Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2004. — 22 с.
14. Шабалов Н.П. Неонатология. — 2004. — Т. 1. — 608 с.
15. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. — Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2005. — 384 с.
16. Лебедева О.В., Нургалеев Р.И., Колмакова А.В. и др. Особенности течения периода новорожденности у детей с экстремально низкой массой тела // Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2008. — С. 192.
17. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. и др. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 35–42.
18. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гераскина В.П. и др. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах медицинской помощи детям и современные показатели летальности // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 3. — С. 155.
19. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 163. — P. 1723–1729.
20. Stoll B.J., Fanaroff A.A., Wright L.L. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD network // *Pediatrics.* — 2002. — V. 110. — P. 285–289.
21. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts // *Eur. Respir. Mon.* — 2006. — V. 37. — P. 217–233.
22. Tullus K., Noack G.W., Burman L.G. et al. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — V. 155, № 2. — P. 112–116.
23. Pierce M.R., Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* — 1995. — V. 19. — P. 371–388.
24. Румянцев А.Г., Григорьянц Л.Я. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. — М, 2004. — Т. 4. — С. 234–276.
25. Abman S.H., Davis J.M. Bronchopulmonary dysplasia // In: *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* Ed. by V. Chernick et al. — Philadelphia: ELSEVIER, 2006. — P. 342–358.
26. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates // *Pediatrics.* — 1999. — V. 103. — P. 759–765.
27. Bancalari E., Claure N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // *Seminars in neonatology.* — 2003. — V. 8. — P. 63–71.
28. Hyde I., English R.E., Williams J.E. The changing pattern of chronic lung disease of prematurity // *Arch. Dis. Child.* — 1989. — V. 64. — P. 448–451.
29. 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. — V. 72. — P. 530–533.
30. Bankalari E., Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Clin. J. Amer.* — 1986. — V. 33, № 1. — P. 1–23.
31. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия // *Пульмонология.* — 2007. — № 4. — С. 84–90.
32. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357. — P. 1946–1955.
33. Groothuis J.R., Gutierrez K.M., Lauer B.A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics.* — 1988. — V. 82, № 2. — P. 199–203.
34. Hall C.B., McCarthy C.A. Respiratory Syncytial Virus. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* — 2005. — P. 1–49.
35. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis // *Pediatrics.* — 2006. — V. 118, № 4. — P. 1774–1793.
36. Arnold S.R., Wang E.E., Law B.J. et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18, № 10. — P. 866–869.
37. Greenough A., Alexander J., Burgess S. et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — V. 89. — P. 673–678.
38. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid // *J. Pediatr.* — 2000. — V. 137, № 6. — P. 865–870.
39. 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. — V. 121. — P. 348–353.
40. Schroeder S.A., Shanon D.C., Mark E.J. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study // *Chest.* — 1992. — V. 101, № 4. — P. 1065–1069.
41. 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. — V. 32. — P. 321–328.
42. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 17–27.
43. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2002 г.) / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2002. — 160 с.
44. Palta M., Sadek M., Barnett J.H. et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants. *Newborn Lung Project* // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 132. — P. 57.
45. 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. — V. 88. — P. 29.
46. Rush M.G., Hasinski T.A. Current therapy bronchopulmonary dysplasia // *Clin. Perinat.* — 1992. — V. 19, № 3. — P. 563–590.
47. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 287–292.
48. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I. Primary outcomes // *Pediatrics.* — 2000. — V. 105. — P. 295–310.
49. Ng P.C. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Dis. Child.* — 1993. — V. 68. — P. 330–337.
50. Barrington K.J. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs // *BMC Pediatrics.* — 2001. — V. 1. — P. 1–14.
51. Shinwella E.S., Karpluss M., Reich D. et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2000. — V. 83. — P. 177–181.
52. American Academy of pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants // *Pediatrics.* — 2002. — V. 109, № 2. — P. 330–338.
53. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — V. 23. — CD003214.
54. Yuxsel B., Greenough A., Maconachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device in preterm infants in the first two years of life // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — V. 65. — P. 782–785.
55. Wilkie R.A., Bryan M.H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease // *J. Pediatr.* — 1987. — V. 111, № 2. — P. 278–282.
56. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — V. 4. — CD000501.
57. Keszler M., Modanlou H.D., Brudno D.S. et al. Multicentre controlled trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome // *Pediatrics.* — 1997. — V. 100. — P. 593–599.
58. Henderson-Smart D.J., Bhuta T., Cools F. et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — V. 4. — CD000104.
59. The prevent study group. Reduction of Respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immunoglobulin prophylaxis // *Pediatrics.* — 1997. — V. 99. — P. 93–99.
60. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни // *Российский педиатрический журнал.* — 2008. — № 4. — С. 46–50.