

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

С. Н. КОЗАРЕЗОВ, Т. Н. ВОЙТОВИЧ

# БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.233/.24–007.17–053.2–036.12 (075.8)  
ББК 54.12 я 73  
К 59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 24.06.2009 г., протокол № 10

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, чл.-кор. Национальной академии наук Беларуси,  
зав. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского универ-  
ситета А. В. Сукало; д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической педиатрии Белорус-  
ской медицинской академии последипломного образования И. В. Василевский

**Козарезов, С. Н.**

К 59     Бронхолегочная дисплазия у детей в стадии хронической болезни : учеб.-  
метод. пособие / С. Н. Козарезов, Т. Н. Войтович. – Минск : БГМУ, 2009. – 32 с.  
ISBN 978–985–528–036–2.

Издание посвящено одной из актуальных проблем педиатрии и пульмонологии — бронхо-  
легочной дисплазии. В нем обобщены последние достижения теоретического и клинического изу-  
чения данного заболевания как в стадию формирования, так и хронической болезни с представ-  
лением авторами собственных исследований. Особое внимание уделено современным аспектам  
определения, классификации и патогенеза. Кроме того, изложены клиническая характеристика,  
терапевтические направления и прогноз. Предложена программа комплексного динамического  
наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета, врачей-интернов.

УДК 616.233/.24–007.17–053.2–036.12 (075.8)  
ББК 54.12 я 73

ISBN 978–985–528–036–2

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2009

## Список сокращений

АОЗ	— антиоксидантная защита
АР	— активные радикалы
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
БОС	— бронхообструктивный синдром
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГРБ	— гиперреактивность бронхов
ДАИ	— дозированный аэрозольный ингалятор
ДН	— дыхательная недостаточность
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИГКС	— ингаляционные глюкокортикостероиды
КОС	— кислотно-основное состояние
ОС	— оксидантный стресс
ОАП	— открытый артериальный проток
ПДКВ	— положительное давление конца выдоха
ПКВ	— постконцептуальный возраст
ПНВ	— постнатальный возраст
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РС-вирус	— респираторно-синтициальный вирус
ФВД	— функция внешнего дыхания
ФНО	— фактор некроза опухоли
ЧД	— частота дыхания
ЧСС	— частота сердечных сокращений
FiO <sub>2</sub>	— фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
IL	— интерлейкин
MAP	— mean airway pressure (среднее давление в дыхательных путях)
НСРАРЪ	— nasal continuous positive airway pressure (носовое спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением)
NFκB	— ядерный фактор κB
PPV	— positive pressure ventilation (вентиляция с положительным давлением)
SatO <sub>2</sub>	— насыщение гемоглобина кислородом
TGF-β	— трансформирующий фактор роста β

## Введение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — приобретенное полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, нуждающихся в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких.

Впервые БЛД как самостоятельная нозологическая единица была включена в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей в 1995 г. на симпозиуме педиатров-пульмонологов России. В настоящее время БЛД является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких у детей раннего возраста и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства (E. Eber, M. S. Zach, 2001). В отечественной литературе данная патология рассматривается некоторыми авторами как вариант хронической обструктивной патологии легких у детей раннего и дошкольного возраста (С. Ю. Каганов и др., 1998; С. В. Старевская, 2001; А. В. Богданова и др., 2000, 2004; Д. Ю. Овсянников и др., 2004). По мнению M. Palta et al. (1998, 2000) и P. Davis et al. (2001), БЛД представляет собой хроническое заболевание легких. Авторы данного издания разделяют эту точку зрения и считают, что в течении заболевания целесообразно выделять две стадии: формирования и хронической болезни. Во всем мире исследователи уделяют больше внимания стадии формирования БЛД, а стадия хронической болезни изучена недостаточно.

## Эпидемиология

Несмотря на совершенствование технологий выхаживания и методик респираторной терапии, отмечается тенденция к росту частоты БЛД во всем мире за счет снижения смертности среди детей с массой тела при рождении менее 1000 г. До настоящего времени данные о заболеваемости БЛД отсутствуют. В литературе имеются указания на зависимость частоты развития заболевания от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так, средняя частота данной патологии у детей с массой тела при рождении менее 1000 г составляет 15–44 %, 1000–1500 г — 3–16 %, свыше 2000 г — 1 % (Н. П. Шабалов, 1997; E. Bancalari et al., 1979). По данным P. A. Farell и J. M. Fiascome (1998), БЛД формируется у 26,3 % детей с массой тела при рождении — 500–750 г, у 13,1 % — 750–1000 г, 4,5 % — 1000–1500 г, 8,1 % — более 1500 г. Очевидно, что риск развития заболевания возрастает с уменьшением массы тела после рождения и гестационного возраста. Сведения о распространенности данной патологии

в Российской Федерации единичны. Так, частота БЛД в среднем составляет 20 % от новорожденных, нуждавшихся в длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (С. Ю. Каганов и др., 1998; А. В. Богданова и др., 2000). В Республике Беларусь данная информация отсутствует.

## Определения и классификации

Существует множество определений БЛД. Принятое в 1978 г. на рабочем совещании по БЛД определение характеризует ее как кислородозависимость, по крайней мере, в течение первых 28 дней в сочетании с характерной рентгенологической картиной и признаками дыхательной недостаточности (ДН). Там же была разработана клинико-рентгенологическая классификация степеней тяжести заболевания (National Institute of Health, 1979). Впоследствии к вышеперечисленным критериям добавили еще один — необходимость применения ИВЛ в течение первых 2 нед. жизни с минимальной продолжительностью, равной 3 сут. В 1988 г. Shennan et al. отметили, что кислородозависимость на 36-й нед. постконцептуального возраста (ПКВ) является лучшим критерием, оценивающим степень повреждения легких и определяющим долгосрочный прогноз у детей с массой тела при рождении менее 1500 г и гестационным возрастом менее 32 нед., чем кислородозависимость на 28-й день постнатального возраста (ПНВ). Тогда же был впервые использован термин «хроническая болезнь легких недоношенных» для описания заболевания у данной категории больных. Проблемой всех определений является то, что диагноз БЛД устанавливается ретроспективно.

Согласно результатам рабочего совещания по БЛД, организованного National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases совместно с NICHD Neonatal Network data base and Palta's data, в 2000 г. были приняты новое определение и классификация степеней тяжести болезни (табл. 1).

На совещании также обсуждался вопрос о более подходящем названии — БЛД или «хроническая болезнь легких недоношенных». Было принято решение отказаться от термина «хроническая болезнь легких недоношенных» из-за его неспецифичности (А. Н. Jobe, Е. Vanclary, 2001). Авторы подчеркивают, что БЛД обычно развивается у новорожденных, нуждавшихся в  $O_2$  и ИВЛ в связи с ДН, чаще всего обусловленной респираторным дистресс-синдромом (РДС). Клинические проявления БЛД (тахипноэ, втяжение межреберий, хрипы) характерны для данного заболевания в целом и поэтому не включены в классификацию степеней тяжести болезни. Рентгенологические находки могут трактоваться неоднозначно, а порой и противоречиво, а также не увеличивают диагностическую чув-

ствительность и специфичность и поэтому не внесены в новое определение и классификацию степеней тяжести БЛД. У детей, нуждающихся в  $O_2$  и ИВЛ по поводу нереспираторных проблем (например, центральное апноэ), не возникает БЛД до тех пор, пока не произойдет поражение паренхимы легких с развитием ДН. Необходимость кислородотерапии ( $FiO_2 > 21\%$ ) и/или поддержки давлением (PPV или NCPAP) на 36-й нед. ПКВ или на 56-й день ПНВ должна отражать динамику заболевания за несколько предыдущих дней. Тестом, подтверждающим кислородозависимость, может служить транскутанное измерение  $SatO_2$ .

Таблица 1

**Определение и классификация степеней тяжести БЛД**

Степень тяжести БЛД	Гестационный возраст	
	<32 нед.	≥32 нед.
	Сроки определения	
	36-я нед. ПКВ**	>28 дней, но <56 дней ПНВ**
Кислородозависимость, по крайней мере, в течение 28 сут*		
Легкая	Возможность дышать атмосферным воздухом на 36-й нед. ПКВ**	Возможность дышать атмосферным воздухом на 56-й день ПНВ**
Средней степени тяжести	Нуждается в $FiO_2 < 30\%$ на 36-й нед. ПКВ**	Нуждается в $FiO_2 < 30\%$ на 56-й день ПНВ**
Тяжелая	Нуждается в $FiO_2 \geq 30\%$ и/или поддержке давлением (PPV или NCPAP) на 36-й нед. ПКВ**	Нуждается в $FiO_2 \geq 30\%$ и/или поддержке давлением (PPV или NCPAP) на 56-й день ПНВ**

\* За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч; \*\* или при выписке домой, что раньше.

Группа исследователей по БЛД (R. Sahni et al., 2005) считает, что определение, принятое на рабочем совещании в 2000 г., дает возможность легко диагностировать данную патологию, а классификация степеней тяжести коррелирует с долгосрочным прогнозом. O. Hjalmarson et al. (2005) продемонстрировали результаты тестов по оценке функции легких и сделали вывод, что степень функциональных нарушений коррелирует со степенями тяжести БЛД, выставленными согласно данной классификации. Кроме того, R. A. Ehrenkranz et al. (2005) резюмировали, что определение и классификация степеней тяжести (2000) отражают процессы повреждения и репарации легких и дают возможность более точно прогнозировать исходы заболевания.

Российскими исследователями (С. В. Старевская, 2001), занимающимися проблемой БЛД в стадии хронической болезни, была разработана модифицированная классификация степеней тяжести данного заболевания у детей раннего возраста на основании клинико-рентгенологических данных. Согласно этой классификации легкая степень тяжести БЛД характеризуется отсутствием тахипноэ в покое и появлением симптомов

бронхообструкции на фоне респираторной инфекции (рентгенологически определяется умеренная эмфизема), средняя степень тяжести — отсутствием тахипноэ в покое, но его появлением при физической нагрузке, сухими хрипами на выдохе, влажными мелкопузырчатыми хрипами в период клинического благополучия, усилением обструктивных нарушений на фоне респираторной инфекции (рентгенологически — эмфизема, участки локального пневмосклероза), тяжелая степень тяжести — выраженными симптомами бронхообструкции и тахипноэ в покое, сочетающимися с ослабленным дыханием при аускультации, отставанием в физическом развитии, хроническим легочным сердцем (рентгенологически — эмфизема, обеднение легочного рисунка, множественные участки пневмосклероза, ателектазы, дистелектазы, кардиомегалия).

На специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания были приняты новые определение и классификация степеней тяжести БЛД (Екатеринбург, 2008). В нее, помимо критериев классификации 2000 г., вошла клинико-рентгенологическая характеристика (табл. 2).

Таблица 2

Критерии тяжести БЛД (Екатеринбург, 2008)

Степень	Критерии тяжести		
	анамнестические*	клинические	рентгенологические
Легкая	Возможность дышать комнатным воздухом	Симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРЗ	Вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер — не более 15,5)
Среднетяжелая	Потребность в кислороде — менее 30 %	Симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРЗ, одышка при физической нагрузке	Вздутие грудной клетки (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 (NCPAP)	Симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое	Выраженное вздутие грудной клетки (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер — 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза

\* Уточняется состояние кислородозависимости в 36 нед. ПКВ (у детей, рожденных до 32-й нед. гестации) или в 56 дней ПНВ (у детей, рожденных после 32-й нед. гестации) или при выписке.

Согласно данной классификации диагноз БЛД правомерен в качестве самостоятельного у детей до 3-летнего возраста. Впоследствии БЛД указывается в диагнозе лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе. По нашему мнению, диагноз целесообразно оставлять в качестве основного до 7 лет ввиду невозможности детального изучения степени повреждения и нарушения функции легких у детей грудного и младшего возраста: проведения компьютерной томографии органов грудной полости (необходимость проведения процедуры в состоянии медикаментозного сна ввиду отсутствия контакта с пациентом) и исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (отсутствие контакта). Это обосновывает необходимость продолжительного динамического наблюдения за данной категорией больных ввиду длительно сохраняющихся изменений в бронхолегочной системе и неопределенного до конца прогноза.

На наш взгляд, рациональным было бы использование определения и классификации 2000 г., поскольку их разработка и модернизация проводилась на значительном клиническом материале и продолжается на протяжении четырех десятилетий. Помимо этого, они прошли ратификацию, поэтому их использование позволит упростить диагностику данной патологии, более точно предвидеть прогноз, а также сопоставить научные данные с результатами ведущих мировых центров.

## **Патоморфоз**

В последние годы в иностранной литературе появились данные о существовании двух различных форм БЛД, отличающихся между собой не только клиникой и морфологией, но и патогенетическими механизмами формирования.

### **Классическая, или тяжелая форма**

Классическая БЛД, впервые описанная W. H. Northway et al. (1967), представляет собой тяжелую форму данной патологии, которая в настоящее время встречается редко и вытесняется менее тяжелыми формами, наблюдаемыми у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Данная форма БЛД развивается в 4 последовательные рентгенологические стадии и обычно наблюдается у недоношенных новорожденных с тяжелым РДС, нуждающихся в длительной ИВЛ с высокими  $FiO_2$ . Для нее характерны следующие изменения морфологии легких: инфильтрация



клетками воспаления, чередование перераздутых участков с участками ателектазов и фиброза, некротизирующий бронхиолит, перибронхиальный фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов.

Основными факторами, приводящими к повреждению незрелого и дефицитного в отношении сурфактанта легкого при данной форме, являются высокие  $\text{FiO}_2$  (за счет генерации активных радикалов (АР) и инициации процессов свободнорадикального повреждения) и ИВЛ. Дети, у которых развилась классическая, или тяжелая БЛД, по данным W. H. Northway et al. (1967), имели средний гестационный возраст — 32 нед. На сегодняшний день дети такого гестационного возраста, как правило, не подвержены риску развития данного заболевания. Причины такой утраты чувствительности не совсем понятны, но, скорее всего, обусловлены применением глюкокортикостероидов (ГКС) антенатально с целью скорейшего созревания сурфактантной и, возможно, антиоксидантной систем легкого, а также широким использованием препаратов экзогенного сурфактанта, усовершенствованием аппаратов ИВЛ и применением стратегий искусственной вентиляции, более подходящих для недоношенных новорожденных.

Данная форма БЛД характеризуется повышенным сопротивлением дыхательных путей за счет их воспаления и гиперреактивности. Течение данной формы заболевания часто осложняется вирусными и бактериальными инфекциями с поражением респираторной системы, что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома (БОС), ДН и дополнительному повреждению легких.

### **НОВАЯ, ИЛИ ЛЕГКАЯ ФОРМА**

Со временем характерные черты БЛД, а также состояние пациентов, подверженных данному заболеванию, существенно изменились. Во времена W. H. Northway дети с гестационным возрастом — 24–28 нед. были нежизнеспособны, а в настоящее время для большинства детей с БЛД данный возраст является характерным. По сравнению с детьми, у которых развилась тяжелая БЛД, дети с новой, или легкой формой обладают легким или вообще не имеют РДС. Они обычно нуждаются в низких или средних  $\text{FiO}_2$  и ИВЛ в нежестких режимах и хорошо отвечают на введение экзогенного сурфактанта, что приводит к быстрой нормализации функции легких.

Изменения на рентгенограмме у данной группы пациентов, как правило, менее выражены, и острые респираторные инфекции на первом году жизни переносятся значительно легче. M. A. Rojas et al. (1995) и L. Charafeddine et al. (1999) обнаружили, что в данной группе больных открытый

артериальный проток (ОАП) и нозокомиальная инфекция играют важную роль в формировании хронической патологии легких.

На 24–28-й нед. внутриутробного развития (каналикулярная стадия образования легкого продолжается до 26–28-й нед. гестации) легкое только начинает формироваться в орган, обеспечивающий газообмен. В саккулярную стадию альвеолярные мешочки альвеоляризируются с параллельным развитием капиллярной сети. Считается, что первичная септация приводит к формированию альвеолярных мешочков, а вторичные септы образуют альвеолы, которые появляются приблизительно на 32-й нед. гестации. Таким образом, преждевременные роды с вынужденной инициацией газообмена прерывают нормальное развитие легких. Для БЛД в современных условиях характерна задержка альвеологенеза, которая приводит к упрощенному строению ацинусов, измененной капиллярной конфигурации и адаптивному дисморфному принципу васкулярного строения, а повреждение дыхательных путей и фиброз по данным аутопсии или биопсии легкого более не являются основными чертами данной патологии (N. A. Hussain et al., 1998; J. J. Coalson, 2000).

Альвеолярная стадия развития легких завершается к 2–4 годам, с максимальной интенсивностью альвеологенеза до 6 мес. ПНВ, и поэтому маловероятно, что число альвеол у данной группы больных в первые годы жизни увеличится до нормы. Экспериментальные исследования последних лет доказали, что животные с моделью БЛД имеют выраженную и необратимую утрату альвеол. Таким образом, дети с новой БЛД, характеризующейся ранней задержкой развития легких, скорее всего будут иметь большую степень альвеолярной гипоплазии и более тяжелые нарушения функции легких в подростковом возрасте, нежели дети с классической формой данной патологии, хотя отдаленный прогноз у них еще не известен.

## Этиопатогенез

БЛД в настоящее время рассматривается как полиэтиологичное заболевание. Факторы, лежащие в основе его развития (оксидантный стресс (ОС), ИВЛ, недоношенность, инфекция, недостаточное питание, дефицит витамина А, генетическая предрасположенность и др.), действуют кумулятивно и синергично, приводя к повреждению и воспалению ткани легких, что в конечном счете нарушает процесс физиологического их развития.

**Недоношенность.** Незрелость легких — один из важнейших факторов в этиопатогенезе заболевания. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) развивается в 3 триместре беременности, и поэтому активность антиоксидантных ферментов является относительно недостаточной у не-

доношенных детей. Кроме того, данная группа пациентов имеет дефицит антипротеаз и относительную адренкортикальную недостаточность, которые могут потенцировать негативные эффекты воспаления (В. А. Banks et al., 2001). Эти особенности являются основными в понимании сложности контроля над воспалительным процессом у данной категории больных. Более того, регуляция репаративных процессов неполноценна, что приводит к фиброзированию пораженных участков легких. Однако до сих пор остается неясным, каким образом незрелость легких влияет на процессы «повреждение–репарация», результатом которых являются необратимые изменения в легких.

**Оксидантный стресс.** Индуцированное кислородом повреждение легких возникает опосредованно через гиперпродукцию токсических радикалов. Известно, что ОС обусловлен дисбалансом в системе «оксиданты–антиоксиданты», выражающемся в относительном избытке АР в сочетании с недостаточно эффективной работой системы АОЗ по их нейтрализации. Особенностью ОС при БЛД является то, что АР генерируются как за счет использования высоких  $FiO_2$  при ИВЛ, так и за счет их образования клетками, участвующими в процессе воспаления. Считается, что ОС, как правило, возникает после родов, однако также доказано его негативное влияние на плод в случае болезни матери во время беременности (I. A. Vuhimschi et al., 2003). Следует отметить, что недоношенные дети особенно чувствительны к ОС из-за относительного дефицита в системе АОЗ и чрезмерного образования АР (даже  $FiO_2$  в атмосферном воздухе является для них супрафизиологичной). Кроме того, у недоношенных детей определяется дефицит веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витамины А и Е, церулоплазмин), и некоторых эссенциальных микроэлементов (Cu, Zn, Se, Fe), являющихся кофакторами синтеза и активности многих компонентов системы АОЗ (В. Halliwell, J. M. Gutteridge, 1990; F. J. Kelly, 1993). Показано, что ОС непосредственно вовлечен в патогенез данного заболевания, что подтверждают исследования на животных, проведенные L. Chang Ling-Yi et al. (2003).

АР вызывают значительное повреждение ткани легкого как за счет нарушения функционирования различных ферментных систем, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза ДНК и сурфактанта, инициации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и за счет их прямого и опосредованного через продукты ПОЛ хемоаттрактантного действия по отношению к клеткам воспаления (С. Dani et al., 2004). Во-первых, ПОЛ приводит к увеличению проницаемости липидного бислоя мембран, что обуславливает разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, следствием которого является энергетическое голодание клеток и их гибель. Во-вторых, ПОЛ приводит к уменьшению стабильности липидного бислоя мембраны, что может привести

к ее электрическому пробую собственным мембранным потенциалом и к полной потере ее барьерных свойств.

Оксиданты активируют ядерный фактор κВ (NFκB), который в свою очередь активирует гены, ответственные за синтез IL-1β, IL-8, фактора некроза опухоли (ФНО-α) и других провоспалительных цитокинов, что приводит к привлечению нейтрофилов и эскалации генерации АР. Последние стимулируют высвобождение матриксных металлопротеиназ и повышают коллагеназную активность, что ведет к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Одним из основных ростовых факторов, приводящих к фиброзированию ткани легкого, является трансформирующий фактор роста β (TGF-β), содержание которого в легких детей с БЛД повышено. Важно, что в неактивном состоянии он присутствует в достаточных количествах в ткани легких здоровых людей и способен активироваться в ходе свободнорадикального повреждения (S. Kotecha et al., 1996). Следовательно, АР играют важную роль в инициации фиброгенеза за счет активации TGF-β. Помимо этого, они также ответственны за развитие бронхоспазма и вазоконстрикции, повышение проницаемости эпителия и эндотелия, усиление секреции слизи в дыхательных путях.

Все вышеизложенное отражает разнообразие механизмов, посредством которых ОС ведет к повреждению легочной ткани, что обуславливает увеличение продолжительности и ужесточение параметров ИВЛ (в том числе и повышение  $FiO_2$ ), и замыкает порочный круг патогенеза данного заболевания.

Установлено, что *обусловленное ИВЛ повреждение легкого* происходит вследствие двух основных механизмов: альвеолярной нестабильности, приводящей к ателектазированию (ателектотравма), и регионарного перерастяжения альвеол и дыхательных путей (баротравма и волюмтравма). Так, ателектотравма возникает за счет повторяющихся циклов спадания и раздувания альвеол в процессе ИВЛ. Появление невентилируемых и неперфузируемых участков является не только последствием, но и причиной повреждения легких. Некоторые авторы считают, что стратегии ИВЛ, предполагающие использование низкого положительного давления конца выдоха (ПДКВ), ассоциируются с более выраженным повреждением ткани легких и меньшей эффективностью терапии препаратами экзогенного сурфактанта. Адекватное ПДКВ приводит к повышению функциональной остаточной емкости, благодаря чему легкие становятся более защищенными от ателектотравмы, что ведет к использованию более низких  $FiO_2$  и, следовательно, меньшему повреждению этих органов (А. Н. Jobe, М. Ikegami, 1998).

Волюмтравма является результатом перерастяжения структур легкого, обусловленного использованием неадекватно большого дыхательного

объема в процессе ИВЛ. Повреждение легких возникает из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров. Проницаемость капилляров повышается, что вызывает диффузию жидкости, белка, диапедез клеток крови сначала в интерстиций, а потом и в альвеолярное пространство. Это ведет к отеку и воспалению ткани легкого. Кроме того, повреждение альвеолокапиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло, что, в свою очередь, ведет к системному воспалительному ответу и поражению других систем организма (R. H. Clark et al., 2001).

Не меньшее значение в формировании БЛД придается баротравме, хотя результаты экспериментальных исследований, проведенных на животных, указывают на ее меньшую повреждающую способность при ИВЛ по сравнению с неадекватно большим дыхательным объемом. Таким образом, на сегодняшний день установлено, что использование недостаточного ПДКВ (предрасполагает к ателектотравме) и неадекватно большого дыхательного объема является основной причиной повреждения легких при ИВЛ (K. J. Barrington, N. N. Finer, 1998; A. H. Jobe, E. Banclary, 2001).

**Инфекция.** Известно, что пренатальное или постнатальное инфицирование способствует развитию БЛД, так как обуславливает выработку медиаторов и приток клеток воспаления в ткань легких. В дополнение к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, инфекционное поражение легких, врожденное или нозокомиальное, может увеличивать потребность в ИВЛ, что является причиной дальнейшего их повреждения (W. M. Van Waarde et al., 1997; S. Filho, 1998; A. Lyon, 2000).

**Генетические факторы.** Возможно существует наследственная предрасположенность к развитию БЛД, но механизм ее реализации еще не до конца освещен и может быть связан с процессом репарации легких (сниженная активность процессов реконструкции нормальной ткани легкого или повышенная пролиферация фибробластов, исходом которой является фиброз). В последние годы было установлено, что гены, регулирующие рост и развитие легких, подвержены влиянию медиаторов воспаления (TGF- $\beta$  и др.). Скорее всего, последние стимулируют экспрессию генов, ответственных за развитие фиброза (A. H. Jobe, E. Banclary, 2001).

**Открытый артериальный проток** ведет к увеличению объема крови, протекающей по легочному стволу, что является причиной развития интерстициального отека, снижения комплайенса легких и увеличения резистентности дыхательных путей. Нозокомиальная инфекция потенцирует эффекты ОАП в генезе данной патологии (A. Gonzalez et al., 1996).

**Состояние нутритивного статуса и обеспеченность витамином А** влияют на процессы дифференцировки, регенерации и реэпителизации в бронхолегочной системе. Некоторые исследователи свидетельствуют

об ассоциации данных факторов (недостаточное питание и дефицит витамина А) с развитием БЛД (В. А. Darlow, Р. J. Graham, 2007).

**Гемотрансфузии** являются дополнительным фактором риска развития БЛД за счет перегрузки несвязанным железом, что при учете особенностей недоношенных детей (низкие уровни трансферрина, церулоплазмينا, низкая феррооксидазная активность) может усугублять ОС вследствие катализируемой железом генерации АР (К. М. Silvers et al., 1998).

Все перечисленные выше факторы приводят к повреждению легких и развитию типового патологического процесса — воспаления. Существуют два исхода воспалительного процесса при БЛД: первый — восстановление нормальной структуры ткани легких и нормализация их функции, второй — фиброз, эмфизема, задержка альвеологенеза, приводящие к длительному нарушению функции легких. На разных участках легких у одного и того же ребенка эти два процесса протекают с различной скоростью, конкурируя между собой, что и объясняет неравномерность поражения (рис.).

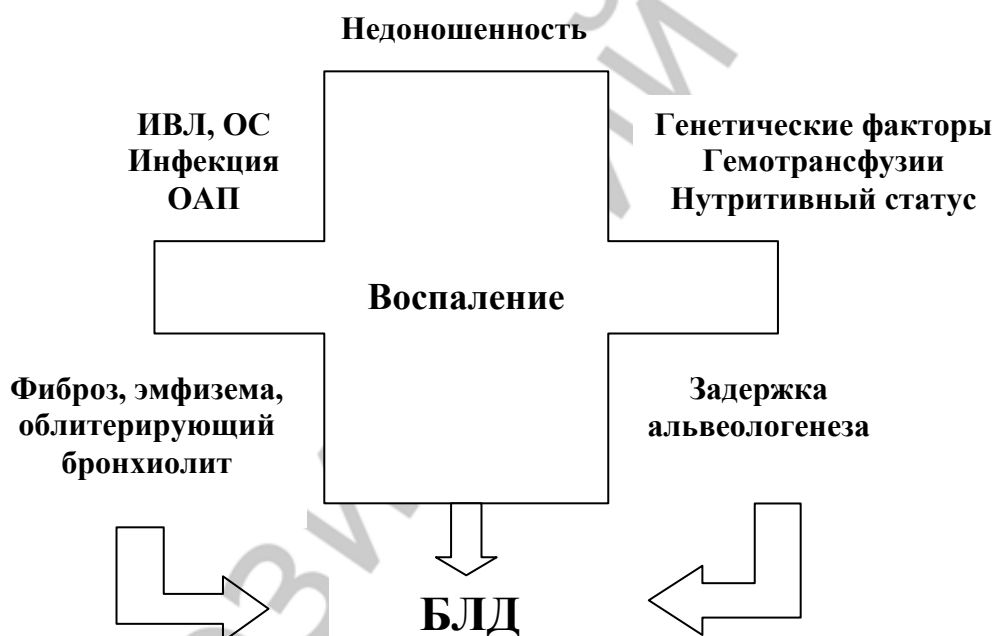


Рис. Этиопатогенез БЛД в стадии формирования

В литературе имеются единичные публикации, посвященные изучению патогенеза БЛД в стадии хронической болезни. Результаты цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости у детей с БЛД в динамике показали, что смешанное (нейтрофильно-лимфоцитарное) воспаление и повреждение мерцательного эпителия дыхательных путей персистируют длительно (в течение первых 7 лет жизни) (А. В. Богданова и др., 2004).

Результаты наших исследований свидетельствуют о наличии хронического воспаления низкой интенсивности у детей с БЛД в стадии хрони-

ческой болезни в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Клетки воспаления в эту стадию заболевания могут являться основным источником АР. В то же время альвеолярная стадия развития легких продолжается постнатально с наибольшей интенсивностью на первом году жизни. Поэтому персистенция воспаления и ОС у детей с БЛД может вести к дополнительному повреждению ткани легких и нарушению их развития, обуславливая тяжесть течения и неблагоприятные исходы болезни. Помимо этого, нами были изучены особенности функционирования системы АОЗ (на основании определения общей антиоксидантной активности сыворотки крови и активности ключевых ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы), а также ПОЛ и обусловленные им мембранные повреждения (на основании определения вторичных продуктов и параметров флуоресценции зондов, включенных в изолированные мембраны). Установлено повышение активности каталазы, неизменная активность супероксиддисмутазы, снижение активности глутатионпероксидазы (при увеличении ее значений с возрастом ребенка). Кроме того, не отмечено снижения общей антиоксидантной активности сыворотки крови, в то время как у детей с легкой степенью тяжести БЛД она даже повышена. Также не выявлено интенсификации процессов ПОЛ и признаков свободнорадикального повреждения липидного и белкового компонентов мембран (С. Н. Козарезов и др., 2008, 2009).

### Клиника

В стадию формирования БЛД клиническая картина заболевания повторяет РДС и в основном складывается из признаков ДН (цианоз, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и т. д.), которая чаще всего носит смешанный характер (обструктивный и рестриктивный) и требует респираторной поддержки (ИВЛ в жестких режимах с высокими  $FiO_2$ ). Рентгенологически развитие БЛД проходит 4 последовательные стадии. Для 1-й (2-е–3-и сут) характерно нодозноретикулярная сеть, воздушная бронхограмма, 2-й (4–10-е сут) — уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени, 3-й (11–20-е сут) — зоны ателектазов, мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), 4-й (21–28-е сут) — линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления, эмфизема, кардиомегалия.

По нашим данным, БЛД встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, а в структуре степеней тяжести преобладает легкая (около 60 %). Развитие БЛД в подавляющем большинстве случаев (около 99 %) происходит на фоне РДС, однако ее формирование возможно и у доношенных новорожденных, как правило, на фоне врожденной пневмонии.

Тяжелая асфиксия при рождении диагностируется у 60–70 % детей, и в ИВЛ с рождения нуждаются около 90 % больных. У пациентов с тяжелым течением заболевания эти показатели отмечаются в 100 % случаев. Чаще всего (99 %) БЛД развивается на фоне проведения ИВЛ, часто осложняющейся синдромом утечки воздуха, также ее формирование возможно и на фоне дотаций экзогенного кислорода.

Сопутствующая патология, играющая важную роль в патогенезе БЛД в стадии ее формирования, представлена открытым артериальным протоком (45 %), функционирующим овальным окном (78 %), дефектами межпредсердной (20 %) и межжелудочковой перегородок (6 %). Врожденная пневмония диагностируется у 58 % детей, пневмония новорожденного — у 22 % детей. Врожденный сепсис установлен у 20 % пациентов, а риск внутриутробного инфицирования отмечается в 97 % случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что около 80 % детей в стадии формирования заболевания переносят пневмонию. Помимо вышперечисленных БЛД часто сопутствуют перивентрикулярные (70 %) и внутрижелудочковые (6,1 %) кровоизлияния, гидроцефалия (10 %), ангиопатия сетчатки (30 %), ретинопатия новорожденного (70 %), анемия недоношенных (60 %). Задержка темпов общего развития отмечена у 96 % и перинатальная энцефалопатия с задержкой нейропсихического развития — у 86 % больных (Т. Н. Войтович и др., 2008).

Для БЛД в стадии хронической болезни характерными являются острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, пневмония с БОС. У некоторых пациентов отмечается длительно персистирующая ДН, требующая базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Следует отметить, что частота указанных состояний уменьшается с возрастом, и большинство пациентов после первого года жизни достигают клинической ремиссии. Нами выявлены особенности клинического течения БЛД на первом году жизни ребенка в зависимости от степени тяжести: рецидивирующий обструктивный бронхит характерен для средней и тяжелой, а пневмония с БОС — для тяжелой степени тяжести заболевания. Помимо этого, больные с тяжелой степенью тяжести БЛД чаще переносят острый обструктивный бронхит, нередко имеют длительно персистирующую ДН и нуждаются в базисной терапии ИГКС по сравнению с детьми с легкой степенью тяжести данной патологии (Т. Н. Войтович и др., 2008). Полученные результаты еще раз подтверждают объективность оценки пульмонологического прогноза при использовании классификации степеней тяжести, принятой в 2000 г.

Нарушения функционирования респираторной системы у детей с БЛД имеют разную степень выраженности (R. A. Primhak, 2003). К ним относят:



- повышение резистентности дыхательных путей и ограничение воздушного потока, обуславливающие гиперреактивность бронхов;
- снижение комплайенса за счет фиброза, эмфиземы и ателектазов;
- увеличение остаточного объема и снижение функциональной остаточной емкости легких;
- высокоую цену работы аппарата дыхания;
- гипоксемию, усиливающуюся при беспокойстве, кормлении, наложении инфекции и во время сна;
- в более редких случаях — гиперкапнию.

Нами у детей с БЛД выявлены длительно сохраняющиеся однотипные вне зависимости от степени тяжести изменения рентгенологической картины органов грудной полости (Т. Н. Войтович и др., 2008):

- бочкообразная форма грудной клетки с расширением межреберных промежутков и двойным нижним контуром ребер за счет пролабирования легочной ткани в межреберные промежутки (61 % обследованных);
- неравномерная пневматизация легочных полей с наличием участков повышенной воздушности вследствие вздутия или эмфиземы, чередующихся с фокусами затемнения различной протяженности, обусловленная гиповентиляцией или ателектазами (100 % обследованных);
- наличие обогащения, избыточности и ячеистой деформации элементов легочного рисунка из-за уплотнения интерстициальной ткани с последующим развитием диффузных двусторонних пневмосклеротических и пневмофиброзных изменений, проявляющихся в виде линейных теней (61 % обследованных);
- изолированные пневмофиброзные изменения без признаков вздутия легочной ткани (23 % обследованных);
- низкое расположение и уплощение куполов диафрагмы вследствие эмфиземы базальных отделов легких (77 % обследованных);
- развивающаяся легочная гипертензия с расширением сосудистой части корней легких, умеренная кардиомегалия, гипертрофия правых отделов сердца, взбухание конуса артерии pulmonalis по левому контуру сердца (13 % обследованных);
- вытянутое «висячее» средостение (32 % обследованных);
- тимомегалия (29 %).

Наличие выраженных изменений на рентгенограммах у детей с БЛД нередко затрудняет интерпретацию рентгенологических снимков при дополнительно присоединившемся процессе с поражением легких. Это, по нашему мнению, диктует необходимость периодического выполнения рентгенографии органов грудной полости на момент относительного благополучия с целью получения параметров «индивидуальной нормы», что облегчит дальнейшую дифференциальную диагностику.

## Профилактика

Учитывая то, что в литературе вопросы профилактики и лечения БЛД освещены достаточно широко, нами эти разделы описаны схематично с расстановкой акцентов на наиболее важных и современных аспектах (А. В. Богданова и др., 2000; А. А. Устинович, Ю. А. Устинович, 2003; Н. П. Шабалов, 2004; Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович, 2006).

Предупреждение преждевременных родов является основным механизмом профилактики БЛД. Помимо этого, к средствам профилактики относят:

1. ГКС антенатально. Их применение снижает риск развития РДС, пери- и интравентрикулярных кровоизлияний и неонатальной смертности, а также способствует созреванию легких (система сурфактанта) и активизации системы АОЗ. Показанием к их назначению является угроза преждевременных родов на сроке 24–34 нед. Оптимально, чтобы срок между окончанием гормонотерапии и родами был более 24 ч. Используют внутримышечно или per os бетаметазон в дозе 12 мг (двукратно с интервалом в 24 ч) или дексаметазон по 6 мг четырехкратно с интервалом в 12 ч. Однако, по данным F. C. Brownfoot (2008), предпочтение следует отдать дексаметазону (достоверно снижает риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний), применяемому внутримышечно, а не энтерально (данный путь введения повышает частоту развития сепсиса в неонатальном периоде). Эффект антенатального применения ГКС более выражен при их сочетании с препаратами экзогенного сурфактанта непосредственно после рождения ребенка в течение первых 2 ч жизни, что в итоге предупреждает необходимость использования агрессивной респираторной поддержки.

2. ГКС постнатально. Их назначение снижает активность воспалительного процесса, отек и фиброзирование, быстро нормализует функцию легких, приводя к ранней экстубации и снижению риска развития БЛД, причем выраженность последнего при отсроченном (после 3-й нед. ПНВ) уступает раннему ( $\leq 7$  сут ПНВ) и позднему ( $> 7$  сут ПНВ) их применению. Следует акцентировать внимание на том, что у пациентов, получавших дексаметазон в ранние сроки, отмечаются длительно сохраняющиеся неврологические нарушения и повышение риска развития детского церебрального паралича. Данная тенденция сохраняется, но менее выражена при позднем и отсроченном применении ГКС (H. L. Halliday, 2009). К тому же не выявлено снижения уровня смертности и длительности пребывания в стационаре при применении системных ГКС у недоношенных детей (American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, 2002). **Поэтому назначение ГКС должно быть строго лимитировано с обязательным**

**информированным согласием родителей пациентов на применение данных препаратов** (А. Н. Jobe, 2004; Н. L. Halliday, 2009).

Использование системных ГКС обосновано только у пациентов, зависящих от ИВЛ в течение 7 сут со схожими с БЛД рентгенологическими находками, в следующих случаях:

- при необходимости применения  $FiO_2 > 0,4$  и  $MAP > 10$  мбар;
- клиничко-рентгенологически подтвержденных рецидивирующих ателектазах; рецидивирующей отеке легких, рефрактерном к терапии диуретиками; персистирующей гиперреактивности бронхов с БОС и гиперсекрецией.

В последние годы применяют внутривенно или *per os* дексаметазон: 0,15 мг/кг/сут в два приема 3 сут, затем 0,1 мг/кг/сут в два приема 3 сут, далее 0,05 мг/кг/сут в два приема 3 сут. Если в первые 3 сут терапии получен хороший ответ (снижение  $FiO_2$  и  $MAP$ ), лечение стоит продолжить, если нет — прекратить. При неудавшейся попытке возобновлять терапию не рекомендуется.

Изучение эффектов применения дексаметазона в высоких дозах (курсовая  $> 2,7$  мг/кг) по сравнению с низкими (курсовая  $\leq 2,7$  мг/кг) указывает на отсутствие разницы в отношении длительно сохраняющихся неврологических нарушений и уровня летальности. Однако использование высоких доз более эффективно в профилактике БЛД. И все же авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения оптимальных режимов назначения системных ГКС (W. Onland et al., 2008).

Следует помнить, что применение системных ГКС ведет к гипергликемии и гипертензии, а также повышает риск инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений и перфорации кишечника, гипертрофической кардиомиопатии, задержке роста и развития ЦНС, а также приводит к угнетению альвеолярной септации.

Исследования по применению ИГКС с целью профилактики БЛД свидетельствуют об отсутствии влияния этих препаратов на частоту развития данной патологии и уровень смертности. Учитывая то, что количество работ в этом направлении немногочисленно и их качество порой оставляет желать лучшего, все еще нет окончательной ясности по этому вопросу, однако в настоящее время данная группа препаратов не может быть рекомендована в качестве стандартной терапии зависящих от ИВЛ недоношенных (S. S. Shah et al., 2007; V. S. Shah et al., 2007).

3. Препараты экзогенного сурфактанта. Они улучшают оксигенацию, снижают необходимость применения жестких режимов ИВЛ, значительно снижают риск развития синдрома утечки воздуха (пневмоторакса и интерстициальной легочной эмфиземы), неонатальной и смертности до момента выписки из стационара, а также комбинированный риск развития

БЛД или смерти на 28-е сут ПНВ (N. Seger, R. Soll, 2009). Неоднократное их использование у детей с персистирующей ДН улучшает клинический исход и является наиболее эффективной стратегией терапии РДС (R. Soll, E. Özek, 2009).

4. Оптимизацию стратегий ИВЛ.

5. Использование ферментов системы АОЗ и их аналогов.

6. Ограничение подачи жидкости.

7. Адекватную нутритивную поддержку. На данный момент в литературе отсутствуют качественные контролируемые исследования по применению гиперкалорийной диеты для профилактики и лечения БЛД. По данным некоторых авторов, дети, получавшие дополнительно белок, имели впоследствии более высокие темпы роста (N. M. Lai et al., 2006). В. А. Darlow, P. J. Graham (2007) показали, что применение витамина А ассоциировалось с тенденцией к снижению комбинированного риска смерти или необходимости применения кислородотерапии на 28-е сут ПНВ.

## Лечение

Лечение основано на мультидисциплинарном подходе и преимущественности в работе специалистов: акушера-гинеколога, неонатолога, врача интенсивной терапии, педиатра, пульмонолога, кардиолога и кардиохирурга, офтальмолога, невролога, диетолога, физиотерапевта, логопеда и др.

Приоритетным направлением лечения является **кислородотерапия**, так как гипоксемия — основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития ЦНС. Помимо этого, некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ. Алгоритм кислородотерапии (F. F. Nievas, V. Chernick, 2002):

1. O<sub>2</sub>-терапию предпочтительно проводить через назальные канюли для поддержания SatO<sub>2</sub> 92–95 %, а у детей с легочным сердцем — не ниже 95–96 %. Причем уровни SatO<sub>2</sub> должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

2. Необходим контроль SatO<sub>2</sub> после вдыхания атмосферного воздуха в течение 10 мин с интервалом в 2 нед. пациентами, состояние которых подвергается сомнению.

3. Если уровни O<sub>2</sub>-терапии нормальные, ее прекращают во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни SatO<sub>2</sub> во время сна являются критерием для отмены O<sub>2</sub>-терапии.

4. Если после отмены O<sub>2</sub>-терапии пациент имеет низкую прибавку в весе (<15–30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, ее следует

возобновить круглосуточно, так как это ключевой и надежный критерий эпизодов гипоксемии.

5. Если больной после выписки длительно нуждается в подаче экзогенного  $O_2$ , следует исключить гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца.

6. Рекомендуются прекращать  $O_2$ -терапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и ГКС.

Кислородотерапия является основным патогенетическим средством профилактики и лечения легочной гипертензии и легочного сердца, так как сердечно-сосудистые расстройства вторичны по отношению к легочным. Дополнительная терапия — диуретики, блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ.

**Диуретики** рекомендуются пациентам с отеком легких, сниженной функцией сердца или при необходимости дополнительного обеспечения  $H_2O$  (с целью увеличения калоража). Предпочтение следует отдать фуросемиду (1–2 мг/кг 2 раза/сут), так как предполагается его прямой эффект на легкие, проявляющийся в повышении комплайенса и снижении резистентности. Эффективность длительной терапии противоречива. При ее необходимости назначают гидрохлортиазид + спиронолактон в дозе 2–4 мг/кг/сут (хотя явная польза от их длительного применения, по данным L. P. Brion et al. (2002), не доказана) или фуросемид через сутки. Терапия длительностью более 6 мес. оправдана лишь у детей с легочным сердцем и нефрокальцинозом.

При диагностированной БЛД рекомендуется применение **ИГКС** через небулайзер или спейсер с целью коррекции гиперреактивности бронхов (ГРБ). Данная терапия назначается детям, которым показан аппарат дыхания с высокой ценой работы, а также с целью купирования обструкции нижних дыхательных путей. Низкие дозы ИГКС могут быть использованы достаточно продолжительно: до 6 мес. непрерывной терапии. При ее проведении рекомендуется использование потокового небулайзера с возможностью изменения размера частиц аэрозоля или спейсера с системой клапанов вдоха и выдоха, универсальным отверстием для дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и подогнанной по размеру маской. Для снижения риска возникновения кандидозного стоматита рекомендуется обработка полости рта до и после ингаляции 2%-ным раствором соды. Важно помнить, что при наличии БОС ингаляцию ГКС следует производить через 15–30 мин после ингаляции бронхолитика.

Для ингаляции применяют:

1. Будесонид — суспензия для ингаляций 0,125; 0,25 и 0,5 мг/мл. Суточная доза — 0,25–0,5 мг/сут за 2–3 ингаляции. Доза подбирается индивидуально, необходимо использовать минимально эффективную. Системная биодоступность будесонида после ингаляции суспензии через

небулайзер у взрослых составляет приблизительно 15 % от общей назначаемой дозы и около 40–70 % от доставленной. Также выпускается в форме ДАИ по 50, 100, 200 мкг/доза, назначают по 50–100 мкг/ингаляцию 1–2 раза/сут.

2. Флутиказон — ДАИ по 50, 125, 250 мкг/доза. Назначают по 50–100 мкг/ингаляцию 1–2 раза/сут. Доза может быть несколько увеличена за счет использования препарата через спейсер. Системная активность при ингаляционном использовании — менее 3,8 %.

**Бронходилататоры** используются с целью купирования БОС при наличии хорошего клинического ответа. Так как при БЛД выражена гипертрофия гладкой мускулатуры дыхательных путей, их применение у большинства пациентов оправдано и целесообразно. Предпочтение следует отдать комбинированным препаратам (ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал). Раствор для ингаляций: 1 мл = 250/500 мкг по 1 кап./кг на ингаляцию (макс. — 10 кап. на ингаляцию до 3 раз/сут) или ДАИ (20/50 мкг) — по 1 дозе 2–3 раза/сут). В связи с тем, что информации о применении препарата у детей младше 6 лет недостаточно, его следует использовать с осторожностью и только при условии медицинского наблюдения.

Учитывая высокие энергозатраты за счет повышенной работы аппарата дыхания, высоких темпов роста, хронической гипоксии, детям с БЛД рекомендуется **гиперкалорийная диета** (120–150 ккал/кг/сут), обогащенная среднецепочечными триглицеридами (с ограничением по углеводам у пациентов с гиперкарбией), а также с добавлением подсолнечного или оливкового масла. Причины низких прибавок массы тела — гипоксия, анемия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы и др.

**Иммунизация.** Дети с БЛД подвержены рецидивирующим инфекциям с поражением респираторного тракта. В дополнение к стандартному календарю прививок они нуждаются в вакцинации от пневмококка, Hib и ежегодной от гриппа. Также существует высокий риск инфицирования недоношенных детей РС-вирусом. Американская академия педиатрии (1998) рекомендует внутримышечно РС-моноклональные антитела (palivizumab) в осенний и зимний периоды детям с БЛД до 2 лет (нуждающихся в O<sub>2</sub>-терапии или нуждавшихся в лечении БЛД за 6 мес. до подъема заболеваемости РС-вирусом) по 1 инъекции в дозе 15 мг/кг (ежемесячно) 5 мес. (начиная с осени).

**Профилактика железодефицитных состояний.** Известно, что железо — один из важнейших эссенциальных микроэлементов для организма. Железо является обязательной составной частью многих гемопротеидов, металлопротеидов и ферментов, участвующих в транспортировке кислорода и углекислого газа, окислительно-восстановительных реакциях,

в процессах антиоксидантной защиты, иммунологической реактивности и нейропсихического развития, а также обеспечивающих необходимый уровень системного и клеточного аэробного метаболизма. Не вызывает сомнения тот факт, что дефицит железа негативно сказывается на течении БЛД и сопутствующей патологии. Учитывая вышеизложенное и выявленную нами высокую частоту латентного дефицита железа со снижением запасов железа (72 % детей в возрасте 6–12 мес. и 36 % детей в возрасте 1–3 года), а также наличие анемии у большинства детей с БЛД (63 %) в первые 6 мес. ПНВ, для профилактики и коррекции нарушений в комплексную терапию больных с БЛД целесообразно на ранних этапах включать ферропрепараты и регуляторы обмена железа (Т. Н. Войтович и др., 2008; С. Н. Козарезов, 2008).

Также при лечении БЛД применяют **антибактериальную терапию** по показаниям, **муколитики** при необходимости, проводят **иммунотерапию** (препараты на основе бактериальных лизатов), **профилактику рахита**, обеспечивают **строгий охранительный режим и минимизацию контактов, гипоаллергенный быт и диету**.

***Критерии выписки из стационара:***

1. SatO<sub>2</sub> — не менее 95 % при снижающихся или стабильных потребностях в обеспечении экзогенным O<sub>2</sub> на протяжении последних 2 нед.
2. Удовлетворительная прибавка веса.
3. Отсутствие эпизодов апноэ на протяжении последних 2 нед.
4. Терапия без изменений на протяжении последней недели.
5. Социально-экономическое благополучие семьи и адекватность в обучении по уходу за ребенком и диагностике неблагоприятного течения заболевания.

## Прогноз

Респираторные заболевания распространены у детей и подростков, рожденных недоношенными, и, как правило, у тех, кто имел БЛД в анамнезе, что обуславливает повторные госпитализации, особенно на первом году жизни. Впоследствии госпитализации по поводу респираторных проблем становятся реже.

В наиболее продолжительном катамнестическом исследовании респираторные проблемы (БОС и высокая заболеваемость пневмонией) обнаружены у 25 % подростков и лиц в возрасте до 25 лет с БЛД в анамнезе (W. H. Northway et al., 1990). Выраженность рентгенологических изменений, характерных для БЛД (обогащение легочного рисунка, локальная или диффузная эмфизема, фиброз), уменьшается с возрастом, но незначительные отклонения можно обнаружить у большинства (90 %) подростков

и взрослых, особенно на компьютерных томограммах высокого разрешения. Установлено, что выраженность данных изменений коррелирует со степенью тяжести нарушения функции легких (S. L. Aquino et al., 1999).

При проведении двухлетнего проспективного исследования, в котором дети с БЛД сравнивались с детьми, перенесшими РДС без развития последней, выявлена обструкция дистальных дыхательных путей у 80 % детей с БЛД к первому году жизни, и у 40 % — к двум годам.

Данные другого проспективного исследования (группу контроля составили здоровые дети, рожденные в срок) свидетельствуют о наличии нарушенной бронхиальной проходимости у всех детей с БЛД в 6 мес. ПНВ и ее нормализации у 85 % детей к 3 годам жизни. Нарушения ФВД (бронхиальная обструкция, гиперреактивность бронхов, гиперинфляция) обнаружены у подростков и лиц в возрасте до 25 лет с БЛД в анамнезе. У большинства обследуемых степень данных отклонений варьировалась от легкой до умеренной, но у 25 % носила выраженный характер, что могло быть результатом не только БЛД, но и повторяющихся заболеваний нижних дыхательных путей на первом году жизни (W. H. Northway et al., 1990).

A. C. Koumbourlis et al. (1996), оценивая ФВД в динамике у детей в возрасте от 8 до 15 лет, перенесших БЛД средней степени тяжести, обнаружили снижение выраженности гиперинфляции, в то время как признаки обструкции дистальных дыхательных путей имели 50 % детей без тенденции к нормализации с возрастом.

Таким образом, наличие у подростков с БЛД в анамнезе бронхиальной обструкции, ГРБ и гиперинфляции наталкивает на мысль о необратимости данных заболеваний.

### **Программа комплексного динамического наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией**

Одной из основных задач клинической медицины является снижение инвалидизации и повышение качества жизни пациентов. До настоящего времени проблема БЛД недостаточно известна широкому кругу педиатров, и ошибки в диагностике и тактике ведения больных нередки. Ситуация усугубляется и тем, что сложно разделить проявления БЛД и многочисленной сопутствующей патологии. Вышеизложенное и объясняет целесообразность разработки программы наблюдения за детьми с БЛД. Нами предложена программа комплексного динамического наблюдения за детьми с БЛД, которая включает несколько этапов:

1. Здоровый образ жизни будущих родителей, планирование семьи и беременности.



## 2. Антенатальный:

- своевременная постановка на учет по беременности;
- своевременное и комплексное обследование беременной;
- выявление очагов инфекции и их санация. Известно, что одной из основных причин невынашивания беременности является инфекция.

По нашим данным, риск по внутриутробному инфицированию детей с БЛД составляет 97 %, врожденный сепсис переносят 20 %, а врожденную пневмонию диагностируют у 58 % пациентов (Т. Н. Войтович и др., 2008). Вышеперечисленное будет способствовать снижению риска преждевременных родов, а, следовательно, и БЛД;

– антенатальное применение ГКС. Способствует созреванию легких и системы АОЗ, что снижает риск развития и тяжесть течения РДС, а, следовательно, и БЛД.

## 3. Выхаживания (с момента рождения до выписки из стационара):

- раннее введение сурфактанта;
- своевременная и адекватная респираторная поддержка;
- постнатальное применение ГКС. Снижает риск развития БЛД,

но ведет к длительно сохраняющимся неврологическим нарушениям, задержке развития ЦНС, а также угнетает альвеолярную септацию. Поэтому их применение должно быть строго лимитировано и обосновано, с обязательным информированным согласием родителей пациентов;

– своевременная диагностика БЛД с оценкой степени тяжести согласно критериям определения и классификации 2000 г. Критерии отражают процессы повреждения и репарации легких, дают возможность легко диагностировать и более точно прогнозировать исходы заболевания. В связи с этим их использование позволит сопоставлять научные данные с результатами исследований ведущих мировых центров;

– адекватная терапия, основанная на мультидисциплинарном подходе с учетом полиорганности поражения. Основные направления: кислородотерапия (согласно алгоритму), гиперкалорийная диета, ИГКС, профилактика внутрибольничной инфекции, железодефицитных состояний и рахита;

- обеспечение преемственности с поликлиникой.

## 4. Поликлинический. Основная нагрузка на этом этапе возлагается на участкового педиатра:

– постановка на диспансерный учет к специалистам: пульмонологу, кардиологу, неврологу, офтальмологу и др.;

– обеспечение полноценного искусственного вскармливания гипоаллергенной направленности, учитывая то, что большинство детей с БЛД не получают естественного вскармливания;

- динамическая оценка физического и нейropsychического развития;

- профилактика, своевременная диагностика и лечение железодефицитных состояний и рахита;

- иммунизация (дополнительно к стандартному календарю прививок данная группа пациентов нуждается в вакцинации от пневмококка, Hib и ежегодной от гриппа) и иммунотерапия препаратами на основе бактериальных лизатов, так как дети с БЛД подвержены рецидивирующим инфекциям с поражением респираторного тракта, особенно на первом году жизни;

- обеспечение преемственности со специализированным этапом.

#### 5. Специализированный (амбулаторный и стационарный):

- постановка на учет и создание единой базы данных с целью длительного динамического наблюдения. Это, в конечном счете, будет способствовать конструктивному течению заболевания, повышению качества жизни пациентов, а в скором будущем позволит определить долгосрочный прогноз у детей с БЛД в условиях Республики Беларусь;

- обучение родителей правилам ухода, принципам сердечно-легочной реанимации, а также подсчету ЧСС и ЧД. Обязательным является ведение дневника, куда помимо ЧСС и ЧД (измеряются через 30–40 мин после засыпания ребенка, сначала ежедневно, потом кратность может варьироваться в зависимости от тяжести состояния) вносятся прибавки в весе (хотя бы еженедельно) и антропометрические данные. Динамическое измерение ЧСС и ЧД позволяет врачу получить информацию о напряженности функционирования кардиореспираторной системы, поскольку составить объективное представление об этом за короткое время приема не всегда оказывается возможным;

- периодическое измерение SatO<sub>2</sub> и при необходимости — КОС капиллярной крови;

- адекватная терапия с корректной и своевременной ее отменой;

- периодическое выполнение рентгенографии органов грудной полости на момент относительного благополучия с целью получения параметров «индивидуальной нормы». Это позволит упростить дифференциальную диагностику при дополнительно присоединившемся процессе с поражением легких. Учитывая высокую лучевую нагрузку в первом полугодии жизни детей, данное исследование не показано. Во втором полугодии жизни проведение рентгенографии осуществляется однократно, а детям в возрасте от 1 до 3 лет — однократно с интервалом не менее 12 мес. от момента последнего обследования;

- выполнение компьютерной томографии органов грудной полости в первые 3 года жизни. Обследование должно быть строго обосновано в связи с необходимостью выполнения процедуры у детей грудного и младшего возраста в состоянии медикаментозного сна;

- исследование ФВД по достижении возраста, в котором можно установить контакт с пациентом;
- при необходимости госпитализация в специализированное отделение стационара, на базе которого функционирует амбулаторный пульмонологический кабинет, с целью обеспечения непрерывности наблюдения и преемственности;
- диспансерное наблюдение. Должно продолжаться до перевода пациента во взрослую пульмонологическую службу.

Репозиторий БГМУ

## Литература

1. *Биофизические* параметры мембран эритроцитов детей с бронхолегочной дисплазией в стадии хронической болезни / С. Н. Козарезов [и др.] // Медицинский журнал. 2009. № 2 (28). С. 62–66.
2. *Богданова, А. В.* Система оказания помощи детям с БЛД на различных этапах ведения больных : учеб.-метод пособие / А. В. Богданова, Е. В. Бойцова, Е. А. Картавова. СПб., 2000. 26 с.
3. *Войтович, Т. Н.* Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни (биологическая характеристика) / Т. Н. Войтович, С. Н. Козарезов, Т. В. Матвеева // Медицинская панорама. 2008. № 13. С. 26–29.
4. *Овсянников, Д. Ю.* Бронхолегочная дисплазия в хронической стадии у детей первых трех лет жизни / Д. Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т. 2. № 1. С. 13–17.
5. *Устинович, А. А.* Бронхолегочная дисплазия у новорожденных и детей раннего возраста : учеб.-метод. пособие / А. А. Устинович, Ю. А. Устинович. Минск : БГМУ, 2003. 18 с.
6. *Козарезов, С. Н.* Метаболизм железа у детей с бронхолегочной дисплазией в стадии хронической болезни / С. Н. Козарезов // Anemic syndrome in the clinic of internal diseases : abstract book Ukrainian scientific conference. Ivano-Frankovsk, 2008. С. 102–103.
7. *Состояние* перекисного окисления липидов и уровень витаминов А и Е у детей с бронхолегочной дисплазией в стадии хронической болезни / С. Н. Козарезов [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов XVI съезда педиатров России. М., 2009. С. 186–187.
8. *Козарезов, С. Н.* Особенности физического состояния липидов мембран эритроцитов у детей с бронхолегочной дисплазией / С. Н. Козарезов, Г. П. Зубрицкая, Н. М. Козлова // Медико-социальная экология личности : состояние и перспективы : материалы VI Междунар. конф. Минск, 2008. Т. 1. С. 150–152.
9. *Общий* антиоксидантный статус детей с бронхолегочной дисплазией / С. Н. Козарезов [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси (серия биологических наук). 2009. № 2. С. 77–84.
10. *Шишко, Г. А.* Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : учеб.-метод. пособие / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович. Минск : БелМАПО, 2006. 25 с.
11. *Состояние* ферментного звена системы антиоксидантной защиты у детей с бронхолегочной дисплазией в стадии хронической болезни / С. Н. Козарезов [и др.] // Медицинский журнал. 2009. № 1(27). С. 61–64.
12. *Старевская, С. В.* Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования и клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести течения заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.43 ; 14.00.09 / С. В. Старевская ; НИИ пульмонологии Санкт-Петерб. гос. мед. университета им. акад. И. П. Павлова. СПб., 2001. 21 с.
13. *Хроническая* обструктивная патология легких у взрослых и детей / под ред. А. Н. Кокосова. СПб., 2004. С. 263–284.
14. *Каганов, С. Ю.* Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розанова, В. Н. Нестеренко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. № 1. С. 10–17.
15. *Шабалов, Н. П.* Неонатология / Н. П. Шабалов. СПб., 1997. Т. 1. 497 с.

16. Шабалов, Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов. М. : МЕДпресс-информ, 2004. Т. 1. 608 с.
17. *A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia* / L. Chang Ling-Yi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. P. 57–64.
18. *Abnormal pulmonary outcomes in premature infants : prediction from oxygen requirement in the neonatal period* / A. T. Shennan [et al.] // *Pediatrics.* 1988. Vol. 82. P. 527–532.
19. *Seger, N.* Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 2. Art. № CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836.
20. *Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants* / K. M. Silvers [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998. Vol. 78. P. 214–219.
21. *Charafeddine, L.* A typical chronic lung disease patterns in neonates / L. Charafeddine, C. T. D'Angio, D. L. Phelps // *Pediatrics.* 1999. Vol. 103. P. 759–765.
22. *Beneficial impact of term labor : nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus* / I. A. Buhimschi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 181–188.
23. *Jobe, A. H.* Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.
24. *Jobe, A. H.* Bronchopulmonary Dysplasia / A. H. Jobe, E. Banclary // *Am. J. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.
25. *Farell, P.* Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s : a review for the pediatrician / P. Farell, J. M. Fiascone // *Curr. Probl. Pediatr.* 1998. Vol. 27. P. 129–163.
26. *Nievas, F. F.* Bronchopulmonary dysplasia : an update for the pediatrician / F. F. Nievas, V. Chernick // *Clin. Pediatr.* 2002. Vol. 41. P. 77–85.
27. *Bronchopulmonary dysplasia : clinical presentation* / E. Bancalari [et al.] // *J. Pediatr.* 1979. P. 25–30.
28. *Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease* / M. A. Rojas [et al.] // *J. Pediatr.* 1995. Vol. 126. P. 605–610.
29. *Chronic lung disease of early infancy* / In R. D. Bland, J. J. Coalson ed. New York : Marcel Dekker, 2000. P. 85–124.
30. *Lyon, A.* Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection / A. Lyon // *Eur. J. Pediatr.* 2000. Vol. 159. P. 789–802.
31. *Halliday, H. L.* Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants / H. L. Halliday, R. A. Ehrenkranz, L. W. Doyle // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1. Art. № CD001145.
32. *Brownfoot, F. C.* Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / F. C. Brownfoot, C. A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 4. Art. № CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub2.
33. *Primhak, R. A.* Discharge and aftercare in chronic lung disease of the newborn / R. A. Primhak // *Semin. Neonatol.* 2003. Vol. 8. P. 117–125.
34. *Brion, L. P.* Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease / L. P. Brion, R. A. Primhak, I. Ambrosio-Perez // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002, Issue 1. Art. № CD001817. DOI: 10.1002/14651858.CD001817.
35. *Filho Silva, L. V. F.* Doença pulmonar crônica neonatal / L. V. F. Filho Silva // *J. Pediatr. (Rio J.).* 1998. Vol. 74. P. 265–274.

36. *Halliday, H. L.* Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants / H. L. Halliday, R. A. Ehrenkranz, L. W. Doyle // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 1. Art. № CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub2.
37. *Early* administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates / V. S. Shah [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4. Art. № CD001969. DOI: 10.1002/14651858.CD001969.pub2.
38. *Effects* of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease : a meta-analysis / W. Onland [et al.] // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. № 1. P. 92–101.
39. *Davis, P.* Evaluating «old» definitions for the «new» BPD / P. Davis, K. Thorpe, R. Roberts // *Pediatr. Research*. 2001. № 49. P. 227.
40. *Palta, M.* Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants / M. Palta, M. Sadek, J. Barnet // *J. Pediatr.* 1998. Vol. 132. P. 57–63.
41. *Factors* limiting exercise performance in long term survivors of bronchopulmonary dysplasia / P. Santuz [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol. 152. P. 1284–1289.
42. *Kelly, F. J.* Free radicals disorders of preterm infants / F. J. Kelly // *Br. Med. Bull.* 1993. Vol. 49. P. 668–678.
43. *Functional* assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years : Newborn Lung Project / M. Palta [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000. Vol. 154. P. 23–30.
44. *High-resolution* inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia / S. L. Aquino [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 1999. Vol. 173. P. 963–967.
45. *Increase* in the concentration of transforming growth factor- $\beta$ 1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity / S. Kotecha [et al.] // *J. Pediatr.* 1996. Vol. 128. P. 464–469.
46. *Lai, N. M.* Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease / N. M. Lai, S. V. Rajadurai, K. Tan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. № CD005093. DOI: 10.1002/14651858.CD005093.pub2.
47. *Influence* of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less / A. Gonzalez [et al.] // *J. Pediatr.* 1996. Vol. 128. P. 470–478.
48. *Inhaled* versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants / S. S. Shah [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 4. Art. № CD002057. DOI: 10.1002/14651858.CD002057.pub2.
49. *Is* the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? / R. Sahni [et al.] // *J. Perinatol.* 2005. Vol. 25. P. 41–46.
50. *Halliday, H. L.* Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants / H. L. Halliday, R. A. Ehrenkranz, L. W. Doyle // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 1. Art. № CD001145. DOI: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.
51. *Late* pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. P. 1793–1799.
52. *Eber, E.* Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy) / E. Eber, M. S. Zach // *Thorax*. 2001. Vol. 56. P. 317–323.

53. *Longitudinal* follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease / A. C. Koumbourlis [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 1996. Vol. 21. P. 28–34.
54. *Hjalmarson, O.* Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia / O. Hjalmarson, K. L. Sandberg // *J. Pediatr.* 2005. Vol. 146. P. 86–90.
55. *Lung injury in neonates : causes, strategies for prevention, and long-term consequences* / R. H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 139. P. 478–486.
56. *Lung injury in neonates : causes, strategies for prevention, and long-term consequences* / R. H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 139. P. 478–486.
57. *Jobe, A. H.* Mechanisms initiating lung injury in the preterm / A. H. Jobe, M. Ikegami // *Early. Hum. Dev.* 1998. Vol. 53. P. 81–94.
58. *Soll, R.* Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome / R. Soll, E. Özek // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1. Art. № CD000141. DOI: 10.1002/14651858.CD000141.pub2.
59. *North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial Collaborators.* Association of plasma cortisol and chronic lung disease in preterm infants / B. A. Banks [et al.] // *Pediatrics.* 2001. Vol. 107. P. 494–498.
60. *Hussain, N. A.* Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia / N. A. Hussain, N. H. Siddiqui, J. R. Stocker // *Hum. Pathol.* 1998. Vol. 29. P. 710–717.
61. *Jobe, A. H.* Postnatal corticosteroids for preterm infants, do what we say, not what we do / A.H. Jobe // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1349–1351.
62. *Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants* / American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee // *Pediatrics.* 2002. Vol. 109. P. 330–338.
63. *Prevention of respiratory syncytial virus infections : indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV* / American Academy of Pediatrics // *Pediatrics.* 1998. Vol. 102. P. 1211–1216.
64. *Northway, W. H.* Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease : bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway, R. C. Rosan, D. Y. Porter // *N. Engl. J. Med.* 1967. Vol. 276. P. 357–368.
65. *Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia* // NIH Publication № 80-1660. Washington, DC : National Institutes of Health, 1979.
66. *Halliwell, B.* Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease : an overview / B. Halliwell, J. M. Gutteridge // *Methods Enzymol.* 1990. Vol. P. 185–186.
67. *Dani, C.* Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant / C. Dani, A. Cecchi, G. Bertini // *Minerva Pediatr.* 2004. Vol. 56. P. 381–394.
68. *Barrington, K. J.* Treatment of bronchopulmonary dysplasia / K. J. Barrington, N. N. Finer // *A Review Clin. Perinatol.* 1998. Vol. 25. P. 177–202.
69. *Ureaplasma urealyticum* colonization, prematurity and bronchopulmonary dysplasia / W. M. Van Waarde [et al.] // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 886–890.
70. *Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia* / R. A. Ehrenkranz [et al.] // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 6. P. 1353–1360.
71. *Darlow, B. A.* Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants / B. A. Darlow, P. J. Graham // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 4. Art. № CD000501. DOI: 10.1002/14651858.CD000501.pub2.

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Эпидемиология.....	4
Определения и классификации.....	5
Патоморфоз.....	8
Классическая, или тяжелая форма.....	8
Новая, или легкая форма.....	9
Этиопатогенез.....	10
Клиника.....	15
Профилактика.....	17
Лечение.....	20
Прогноз.....	23
Программа комплексного динамического наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией.....	24
Литература.....	27



Учебное издание

**Козарезов** Станислав Николаевич  
**Войтович** Татьяна Николаевна

# **БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович  
Редактор Н. В. Тишевич  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.06.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,85. Тираж 40 экз. Заказ 606.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.