

*Т.Н. Войтович<sup>1</sup>, С. Н. Козарезов<sup>1</sup>, Т.В. Матвеева<sup>2</sup>*

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

*1Белорусский государственный медицинский университет  
2УЗ «3-я городская детская клиническая больница г. Минска»*

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

БЛД является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких у детей раннего возраста и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства. Проблема БЛД актуальна, поскольку отмечается тенденция к росту частоты заболевания во всем мире, высокая летальность на первом году жизни, варьирующая от 20 до 30%, и ранняя инвалидизация. В связи с этим она приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. В Республике Беларусь до настоящего времени отсутствуют стандарты диагностики и ведения данной группы пациентов. Наш опыт свидетельствует, что 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. Это и побудило нас на основании современных достижений мировой науки и собственных наблюдений разработать программу комплексного динамического наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией, с целью адекватной профилактики, оптимизации и повышения эффективности оказания медицинской помощи детям с БЛД.

Предлагаемая нами программа включает пять последовательных этапов, каждый из которых определяет совокупность необходимых мероприятий.

I этап – здоровый образ жизни будущих родителей, планирование семьи и беременности.

II этап – 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 внутриутробного инфицирования у детей с БЛД составляет 97%, врожденный сепсис переносят 20%, а врожденная пневмония диагностируется у 58% пациентов [1]. Вышеперечисленное будет способствовать снижению риска преждевременных родов, а, следовательно, и БЛД.

- антенатальное применение глюкокортикостероидов (ГКС) снижает риск перипартальных и интравентрикулярных кровоизлияний и неонатальной смертности, а также риск развития и тяжесть течения респираторного дистресс-синдрома – РДС (за счет созревания легких и системы антиоксидантной

защиты) и БЛД. Показанием к их назначению является угроза преждевременных родов на сроке от 24 до 34 недель. Оптимально, чтобы срок между окончанием гормонотерапии и родами был более 24 часов. Используют в/м или энтерально: бетаметазон в дозе 12 мг (двукратно с интервалом 24 часа) или дексаметазон по 6 мг четырехкратно с интервалом 12 часов. Однако по данным Brownfoot F.C. (2008) предпочтение следует отдать дексаметазону (более выражено 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 часов жизни, что в конечном итоге предупреждает необходимость использования агрессивной респираторной поддержки.

III этап – выхаживания (с момента рождения ребенка до выписки из стационара). В данном этапе целесообразно выделить два основных направления: профилактика и лечение.

#### 1. Профилактика.

- раннее введение препаратов экзогенного сурфактанта, так как 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 сутки постнатального возраста (ПНВ) [4]. Неоднократное их использование у детей с персистирующей дыхательной недостаточностью улучшает клинический исход и является наиболее эффективной стратегией терапии РДС [Soll R., Özek E., 2009].

- своевременная и адекватная респираторная поддержка. На сегодняшний день установлено, что использование недостаточного положительного давления конца выдоха (предрасполагает к ателектотравме) и неадекватно большого дыхательного объема (волюмтравма) является основной причиной повреждения легких при ИВЛ [Barrington K.J., Finer N.N., 1998].

- постнатальное применение ГКС снижает активность воспалительного процесса, отек и фиброзирование и быстро нормализует функцию легких, приводя к ранней экстубации и снижению риска развития БЛД, причем выраженность последнего при отсроченном (после 3-ей недели ПНВ) уступает раннему ( $\leq 7$  суток ПНВ) и позднему ( $> 7$  суток 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 их применении [7]. 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 их назначение должно быть строго лимитировано с обязательным

информированным согласием родителей пациентов [7].

Использование системных ГКС обосновано только у пациентов, зависимых от ИВЛ в течение 7 суток со схожими с БЛД рентгенологическими находками в следующих случаях: необходимость применения  $FiO_2 > 0,4$  и Mean airway pressure  $> 10$  мбар; клиничко-рентгенологически подтвержденные рецидивирующие ателектазы; рецидивирующий отек легких, рефрактерный к терапии диуретиками; персистирующая гиперреактивность бронхов (ГРБ) с бронхообструктивным синдромом (БОС) и гиперсекрецией.

В последние годы применяют в/в или энтерально дексаметазон: 0,15 мг/кг/сут в два приема – 3 суток; затем 0,1 мг/кг/сут в два приема – 3 суток; затем 0,05 мг/кг/сут в два приема – 3 суток. Если в первые 3 суток 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 (курсовая  $> 2,7$  мг/кг) по сравнению с низкими (курсовая  $\leq 2,7$  мг/кг) дозами 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 [9].

Исследования по применению ингаляционных ГКС с целью профилактики БЛД свидетельствуют об отсутствии их влияния 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 зависимых от ИВЛ недоношенных [10].

- использование ферментов системы АОЗ и их аналогов.
- ограничение дотаций жидкости.
- адекватная нутритивная поддержка. На данный момент в литературе отсутствуют качественные контролируемые исследования по применению гиперкалорийной диеты для профилактики и лечения БЛД. По данным некоторых работ дети, получавшие дополнительные дотации белка имели впоследствии более высокие темпы роста [Lai N.M. et al, 2006]. Darlow B.A., Graham P.J. (2007) показали, что применение витамина А ассоциировалось с тенденцией к снижению комбинированного риска смерти или необходимости применения кислородотерапии на 28 сутки ПНВ.

## 1. Лечение.

Лечению БЛД предшествует своевременная диагностика с оценкой степени тяжести согласно критериям определения и классификации 2000 года [3, 5]. На наш взгляд, их использование рационально, поскольку их разработка и модернизация проводилась на значительном клиническом материале и

продолжается на протяжении четырех десятилетий. Помимо этого они прошли ратификацию [Sahni R. et al., 2005; Hjalmarson O. et al., 2005; Ehrenkranz R.A. et al., 2005]. Поэтому их использование позволит упростить диагностику данной патологии, более точно предвидеть прогноз, а также сопоставлять научные данные с результатами ведущих мировых центров.

Адекватная терапия основана на мультидисциплинарном подходе (учитывая полиорганность поражения) и преемственности в работе специалистов: акушера–гинеколога, неонатолога, врача интенсивной терапии, педиатра, пульмонолога, кардиолога и кардиохирурга, офтальмолога, невролога, диетолога, физиотерапевта, логопеда и др. По нашим данным сопутствующая патология у детей с БЛД представлена открытым артериальным протоком (45%), функционирующим овальным окном (78%), дефектами межпредсердной (20%) и межжелудочковой перегородок (6%). Помимо вышеперечисленного, 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 нейрорпсихического развития – у 86% больных [1].

· приоритетным направлением лечения является кислородотерапия, т. к. 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 [6]. Предпочтение следует отдать O<sub>2</sub> терапии 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. Необходим контроль SatO<sub>2</sub> после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин. с интервалом в 2 недели, у пациентов в которых мы сомневаемся. Если ее уровни нормальны, прекращают O<sub>2</sub> терапию 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. Однако в случае если после ее отмены пациент имеет низкую прибавку в весе (<15–30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, круглосуточная O<sub>2</sub> терапия должна возобновиться, т. к. это ключевой и надежный критерий эпизодов гипоксемии. Если больной после выписки длительно нуждается в дотациях экзогенного O<sub>2</sub> следует исключить гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца. Рекомендуется прекращать O<sub>2</sub> терапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и ГКС.

· диуретики рекомендуются при периодически возникающем отеке легких, сниженной функции сердца или необходимости повышения дотаций H<sub>2</sub>O (с целью повышения калоража). Предпочтение следует отдать фуросемиду, т. к. предполагается его прямой эффект на легкие, проявляющийся в повышении комплайенса и снижении резистентности. Эффективность длитель-

ной терапии противоречива. При ее необходимости назначают гидрохлортиазид + спиронолактон, хотя явная польза их рутинного применения по данным Vignon L.P. et al (2002) недоказана, или – фуросемид через сутки [8]. Терапия длительностью более 6 месяцев оправдана лишь у детей с легочным сердцем и нефрокальцинозом.

- ингаляционные ГКС (Будесонид, Флутиказон) через небулайзер или спейсер с целью коррекции ГРБ (доза подбирается индивидуально, необходимо использовать минимально эффективную). Данная терапия показана детям с высокой ценой работы аппарата дыхания, а также с целью купирования обструкции нижних дыхательных путей. Низкие дозы ИГКС могут быть использованы достаточно продолжительно – до 6 месяцев 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 и подогнанной по размеру маской. Для снижения риска возникновения кандидозного стоматита рекомендуется обработка полости рта до и после ингаляции 2% раствором соды. При наличии БОС ингаляцию ГКС следует производить через 15–30 минут после ингаляции бронхолитика.

- бронходилататоры обоснованы 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.

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

- антибактериальная терапия по показаниям.
- муколитики при необходимости.
- профилактика и лечение железодефицитных состояний.
- профилактика рахита.
- легочная гипертензия и легочное сердце. Кислородотерапия является основным патогенетическим средством профилактики и лечения, т. к. сердечно-сосудистые расстройства вторичны по отношению к легочным. Дополнительная терапия – диуретики, блокаторы Са каналов, ингибиторы АПФ.

- обеспечение преемственности с поликлиникой.

IV этап – поликлинический.

Наблюдение осуществляет участковый педиатр совместно с узкими специалистами.

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

- полноценное искусственное вскармливание гипоаллергенной направленности, учитывая то, что большинство детей с БЛД не получают естественного вскармливания.

- динамическая оценка физического и нейропсихического развития.

- профилактика, своевременная диагностика и лечение железодефицитных состояний и рахита. Не вызывает сомнения, что дефицит железа негативно сказывается на течении БЛД и сопутствующей патологии. Учитывая вышеизложенное и выявленную нами высокую частоту латентного дефицита железа со снижением запаса железа (72% детей в возрасте 6–12 месяцев и 36% детей в возрасте 1–3 года), а также наличие анемии у большинства детей с БЛД (63%) в первые 6 месяцев ПНВ, в плане профилактики и коррекции этих нарушений в комплексную терапию больных с БЛД целесообразно на ранних этапах включать ферропрепараты и регуляторы обмена железа [1, 2].

- иммунизация (дополнительно к стандартному календарю данная группа пациентов нуждается в вакцинации от пневмококка, Н1в 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. Последнее объясняет необходимость соблюдения строгого охранительного режима и минимизации контактов.

- обеспечение преемственности со специализированным этапом.

V этап – специализированный (амбулаторный и стационарный).

- постановка на учет и создание единой базы данных, с целью длительного динамического наблюдения, что, 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 и режима дня, принципам сердечно-легочной реанимации, подсчету ЧСС и ЧД, а также технике использования небулайзера и спейсера. Обязательным является ведение дневника, куда помимо ЧСС и ЧД (измеряются через 30–40 минут после засыпания ребенка, сначала ежедневно, потом кратность может варьировать в зависимости от тяжести состояния) вносятся прибавки в весе 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, по необходимости, КОС капиллярной крови.

- адекватная терапия (см. III этап) с корректной и своевременной ее отменой.
- периодическое выполнение рентгенографии органов грудной полости на момент относительного благополучия с целью получения параметров «индивидуальной нормы», что 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 месяцев от момента последнего обследования [1].
- выполнение компьютерной томографии органов грудной полости в первые три года жизни должно быть строго обосновано, в связи с необходимостью выполнения процедуры у детей грудного и младшего возрастов 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. По нашему мнению, диагноз БЛД целесообразно оставлять в качестве основного до семилетнего возраста, ввиду невозможности детального изучения степени повреждения и нарушения функции легких у детей грудного и младшего возрастов. Это обосновывает необходимость продолжительного динамического наблюдения за данной категорией больных ввиду длительно сохраняющихся изменений в бронхолегочной системе и неопределенного до конца прогноза.

Искренне надеемся, что предложенная нами программа будет полезной широкому кругу специалистов практического здравоохранения, так как она позволит проводить адекватную профилактику, определить четкую последовательность и объем действий врача на различных этапах ведения пациентов. Ее использование будет способствовать снижению риска развития бронхолегочной дисплазии, своевременной диагностике, снижению инвалидизации и повышению качества жизни пациентов.

### **Литература**

1. Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни (биологическая характеристика) / Т. Н. Войтович, С. Н. Козарезов, Т. В. Матвеева // Медицинская панорама. 2008. № 13 (96). С. 26–29.
2. Козарезов, С. Н. Метаболизм железа у детей с бронхолегочной дисплазией в стадии хронической болезни / С. Н. Козарезов // Анемічний синдром в клініці внутрішніх хвороб: тези доповідей Всеукраїнської навук.-

практ. конф., Івано-Франківськ, 3–4 квітня 2008 р. / Івано-Франківський державний медичний університет, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Івано-Франківськ, 2008. С. 102–103.

3. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (обзор литературы, часть I) / С. Н. Козарезов // Медицинский журнал. 2007. № 3 (21). С. 13–16.

4. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836.

5. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.

6. Bronchopulmonary dysplasia: an update for the pediatrician / F. F. Nievas, V. Chernick // Clin. Pediatr. 2002. Vol. 41. P. 77–85.

7. 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. No.: CD001145.

8. 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. No.: CD001817. DOI: 10.1002/14651858.CD001817.

9. 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.

10. 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. No.: CD002057. DOI: 10.1002/14651858.CD002057.pub2.