

Д.Ю. Овсянников

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ЕСТЕСТВЕННОЕ РАЗВИТИЕ, ИСХОДЫ И КОНТРОЛЬ

ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
Детская инфекционная клиническая больница № 6 УЗ САО, Москва

В обзоре на основании собственных наблюдений и данных литературы представлены сведения о естественном развитии (течении) бронхолегочной дисплазии (БЛД), вариантах и частоте ее исходов в детском возрасте. Предложена оригинальная концепция контроля БЛД с помощью трех типов препаратов: экзогенного сурфактанта, ингаляционных глюкокортикостероидов и препарата моноклональных антител к респираторно-синцитиальному вирусу, являющемуся основным этиологическим фактором обострений БЛД, – паливизумаба.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, естественное развитие, исходы, респираторно-синцитиальный вирус, паливизумаб.

This review presents proper and literature data about natural history of bronchopulmonary dysplasia (BPD), its variants and rate of different outcomes in infancy. Author proposed original concept of BPD control with usage of 3 preparations: exogenous surfactant, inhaled corticosteroids and Palivisumab – monoclonal antibodies to respiratory syncytial virus which is main etiological factors of BPD relapses in children.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, natural history, outcomes, respiratory syncytial virus, Palivisumab.

В настоящее время в отношении ряда заболеваний сложилась концепция естественного развития болезни (течение болезни с начала до разрешения) и контроля, под которым понимают текущие программы, направленные на снижение инцидентности и/или превалентности или же на устранение этих болезней [1]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в этом отношении не является исключением.

Естественное развитие БЛД. БЛД представляет собой вариант хронического обструктивного заболевания легких у детей. Этому получены морфологические, биохимические, патофизиологические, микробиологические, функциональные, клинические и рентгенологические доказательства.

Морфология. Цитоморфологические исследования бронхоальвеолярных смывов пациентов с БЛД продемонстрировали, что в течение 2–7 лет у больных сохра-

няются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [2].

Биохимия. У детей с БЛД в возрасте 3–6 месяцев на фоне стабилизации клинического состояния выявлена максимальная экспрессия матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, что отражает наибольшую интенсивность фиброобразования легочной ткани в этот возрастной период [3].

Патофизиология. Патогенетически БЛД у детей грудного возраста характеризуется персистенцией хронического воспаления низкой интенсивности с активацией клеточного звена иммунитета, подтверждением чего служат высокие концентрации в сыворотке крови интерлейкинов 1β и 12, компенсаторно-приспособительными изменениями активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, ката-

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доц. каф. детских болезней РУДН,
врач ДИКБ № 6 УЗ САО г. Москвы

Адрес: 125438 г. Москва, 3-й Лихачевский пер., 2Б

Тел.: (499) 154-44-59, **E-mail:** mdovsyannikov@yahoo.com

Статья поступила 29.09.10, принята к печати 30.09.10.

лаза, глутатионпероксидаза) с отсутствием интенсификации свободно-радикальных процессов [4].

Микробиология. Колонизация дыхательных путей детей с БЛД в возрасте 1–10 лет сходна с таковой при других хронических заболеваниях легких у детей (*S. pneumoniae* – 8,9–47%, *H. influenzae* – 11,1–22,5%, грамотрицательные условно-патогенные бактерии – 4,4–26%, *S. aureus* – 5–40%) [2, 5, 6].

Респираторная функция. Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция улучшается с возрастом, но повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее 3 лет [7]. С наибольшей частотой нарушения респираторной функции регистрируются у детей с БЛД в возрасте до 2 лет [8, 9]. Существует большое число исследований респираторной функции у детей 5–18 лет с диагностированной БЛД в неонатальном периоде, демонстрирующих сходные изменения: снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности легких, повышение бронхиального сопротивления, бронхиальной гиперреактивности, остаточного объема легких [10–13]. Мета-анализ 18 исследований функции внешнего дыхания (ФВД) у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших классической формой БЛД в 1990-е годы, установил, что во всех, кроме двух исследований, показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель ОФВ₁ составил менее 80% [13]. При сравнении показателей акустической работы дыхания методом компьютерной бронхофонографии у 20 детей раннего возраста с классической формой БЛД (0,48±0,20 кГц) с нормативными (0,03±0,01кГц) выявлено, что при БЛД эти показатели в высокочастотном диапазоне превышают нормальные в 16 раз [14].

Клинико-рентгенологическая картина. Дальнейшее, после неонатального периода и ближайшего к нему, клиническое течение БЛД волнообразное, зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечаются медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6–12 месяцев, но у части больных нарушения сохраняются длительно. Стойкое тахипноэ, периодический стридор, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором [15]. Тяжелая БЛД характеризуется симптомами хронической дыхательной недостаточности (ХДН), в ряде случаев требующей домашней кислородотерапии. Так, в Великобритании 16% детей с БЛД, родившихся в 1994 г. с гестационным возрастом менее 26 недель, нуждались в дополнительном кислороде до достижения возраста 1 года [16]. По нашим данным, 11 (4%) из наблюдавшихся 272 детей с БЛД первых 3 лет жизни в Москве в 2005–2009 гг. получали кислородотерапию на дому в связи с развитием ХДН с помощью концентратора кислорода в течение 1–18 мес (в среднем 13,73±4,29 мес) [14]. Симптомы ХДН (у детей с классической БЛД

недоношенных и БЛД доношенных) включают в себя цианоз, одышку с втяжением межреберий и западением грудины при дыхании, тахипноэ (до 60 в минуту в покое и до 80 в минуту при минимальной физической нагрузке, вне зависимости от возраста).

По данным разных исследователей, дети с БЛД до 7–10 лет, чаще до 5–6-летнего возраста, склонны к более частому возникновению персистирующих респираторных симптомов и заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС). Легочные инфекции (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, в том числе аспирационные) носят рецидивирующий характер, являясь причиной обострений заболевания, повторных госпитализаций и нередко непосредственной причиной смерти детей с БЛД [7, 15, 17]. При этом наибольшую опасность для детей с БЛД представляет респираторно-синцитиальный вирус (RSV).

RSV является ведущим этиологическим фактором бронхиолитов у детей с БЛД, рассматриваемых в связи с хроническим характером болезни и персистенцией воспаления респираторного тракта в качестве обострений заболевания. Этому получены эпидемиологические и клинические подтверждения.

В исследовании J.R. Groothuis и соавт. [18] в течение 4 мес наблюдали 30 детей в возрасте до 2 лет с БЛД. За период исследования у 27 были зарегистрированы ОРЗ, из них у 16 возбудителем был RSV. Из 16 больных 11 детей потребовали госпитализации: у 5 в анамнезе были RSV-инфекции, 2 детей потребовали искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Таким образом, инфекция, вызванная RSV, была обнаружена у 59% младенцев с БЛД в возрасте до 2 лет, 60% из них потребовали госпитализации.

T.G. Воусе и соавт. [19] в рамках продленного (1989–1993 гг.) исследования, включавшего детей в возрасте до 3 лет, проанализировали сравнительную частоту госпитализаций по поводу RSV-инфекции у детей с БЛД и детей с отсутствием факторов риска тяжелого течения RSV-инфекции, к которым также относили недоношенность и врожденные пороки сердца (ВПС). Частота госпитализаций на 100 детей с БЛД и доношенных без БЛД и ВПС в зависимости от возраста представлена в табл. 1. Как можно видеть из табл. 1, частота госпитализаций детей с БЛД по поводу RSV-инфекции значительно превышала таковую по сравнению с группой детей низкого риска, оставаясь высокой первые 2 года жизни.

Таблица 1

Частота госпитализаций детей по поводу RSV-инфекции в зависимости от возраста*

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

*По данным [19].

L. Navas и соавт. [20] в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализировали течение и исходы RSV-бронхиолитов у 200 детей с БЛД, госпитализированных в период с 1988 по 1991 гг. в Канаде. Среди детей с БЛД 80% нуждались в респираторной поддержке и требовали оксигенации, 32% госпитализировались в отделения интенсивной терапии, 17% детей проводилась ИВЛ. Летальность в группе детей с БЛД составила 3,5%, в то время как среди детей, имевших такие предикторы тяжелого течения бронхиолита, как иммунодефицит, недоношенность, возраст до 6 недель, гипоксия, не погиб ни один ребенок. Таким образом, БЛД является независимым фактором риска летального исхода у детей с RSV-инфекцией.

Результаты многоцентрового проспективного исследования в Германии, проведенного в 1999–2005 гг., показали, что из 1658 младенцев с тяжелыми формами RSV-инфекции 26% были недоношенными, а в их числе особенно часто дети с БЛД, требующие дополнительного лечения. Смертность составила 8,6% среди новорожденных с БЛД, 1,2% – среди недоношенных и 0,2% – среди доношенных детей. Недоношенность, БЛД и нозокомиальные инфекции достоверно повышали риск развития таких осложнений RSV-инфекции, как пневмония, приступы апноэ с брадикардией, увеличивали риск госпитализации в реанимационное отделение [21].

По данным A. Greenough [22], частота госпитализации в отделение реанимации детей с БЛД, родившихся до 32-й недели гестации, с RSV-бронхиолитами составляет 27%, при этом все они нуждаются в проведении ИВЛ.

RSV-инфекция, перенесенная на первом году жизни детьми с БЛД, усугубляет снижение показателей ФВД у них в старшем возрасте [23].

На вопрос о длительности сохранения рентгенологических признаков заболевания разные исследователи дают противоречивые ответы, очевидно зависящие от сроков наблюдения. Полагают, что признаки эмфиземы у больных БЛД сохраняются до 6–12 мес [24]; по другим данным, резидуальные рентгенологические изменения через 2 года сохраняются у 50–78% детей [25, 26], определяясь и позднее, вплоть до 8–9-летнего возраста [2]. S.L. Aquino и соавт. [27] при проведении высокоразрешающей компьютерной томографии (КТ) обнаружили сохраняющиеся нарушения архитектоники дистальных отделов респираторного тракта с наличием «воздушных ловушек» у детей 10-летнего возраста с БЛД в анамнезе.

Результаты собственного динамического наблюдения за 272 детьми грудного и раннего возраста с БЛД позволили определить частоту респираторных проявлений заболевания, госпитализаций в связи с ними и рентгенологических симптомов на обзорных рентгенограммах грудной клетки у детей с различными формами БЛД. Оценивалась частота клинических и рентгенологических признаков заболевания в возрасте с момента выписки со II этапа выхаживания до 1 года (0–1 год), с 1 года до 2 лет, с 2 до 3 лет (табл. 2).

Полученные данные подтверждают регресс проявлений заболевания с возрастом, связанный с продол-

жающимся процессом постнатального роста легких, благоприятный прогноз при современном течении БЛД [17], клинико-рентгенологическую гетерогенность заболевания, патоморфоз в сторону развития новой формы, протекающей благоприятно, и наибольшую выраженность его проявлений у детей первых 2 лет жизни. Таким образом, БЛД представляет собой нозологически самостоятельную форму хронической патологии легких с максимальной выраженностью клинических и рентгенологических проявлений у детей первых 2 лет жизни.

Исходы БЛД в детском возрасте. Согласно определению новой отечественной рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей (2008), диагноз БЛД устанавливается у детей до 3-летнего возраста [28]. Обобщая современные сведения о катамнезе детей с БЛД можно выделить следующие варианты исходов при данном заболевании: 1) клиническое выздоровление; 2) хронический бронхит; 3) интерстициальный пневмонит грудного ребенка; 4) эмфизема легких; 5) облитерирующий бронхиолит; 6) рецидивирующий бронхит; 7) пневмосклероз; 8) бронхоэктазы.

Клиническое выздоровление при БЛД обусловлено ростом легочной ткани, оно наступает у большинства больных и характеризуется отсутствием БОС на фоне интеркуррентных заболеваний, при этом у больных могут быть остаточные рентгенологические изменения [3, 8, 14, 15, 29].

По заключению экспертов Американского торакального общества (ATS), исходом БЛД является хроническое заболевание легких детей и молодых взрослых [30], аналогом которого в общепринятом смысле может являться хронический бронхит. **Хронический бронхит** в исходе БЛД диагностируется при наличии постоянной симптоматики в виде продуктивного кашля и влажных хрипов в легких, нарастающей при обострениях заболевания (2–3 раза в год) на протяжении 2 лет и более подряд. При рентгенографическом исследовании в периоде ремиссии выявляется неравномерное повышение прозрачности легочной ткани, усиление и в ряде случаев деформация легочного рисунка, преимущественно в задне-нижних отделах легких (деформирующий бронхит), пневмофиброз с признаками объемного уменьшения пораженных сегментов, множественные лентообразные уплотнения. На момент обострения заболевания нарастают повышение пневматизации, интерстициальные реакции, утолщение стенок бронхов.

Интерстициальный пневмонит грудного ребенка, диагноз которого подтверждается морфологически, имеет гистологическую картину, отличную от идиопатической интерстициальной пневмонии детей старшего возраста и взрослых, часть его случаев связана с БЛД [31, 32].

БЛД является одной из причин **эмфиземы легких** у детей [33]. По данным С.В. Старевской [29], буллезная эмфизема была диагностирована у 20% 7–15-летних детей с БЛД в анамнезе.

Работы, выполненные в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова, указывают на возможность трансформации БЛД в **облитерирующий бронхиолит**

Таблица 2

Частота респираторных проявлений, рентгенологических признаков БЛД и госпитализаций у детей с различными формами заболевания в первые 3 года жизни*

Признаки	Число детей, абс. (%)								
	классическая БЛД недоношенных			новая БЛД недоношенных			БЛД доношенных		
	0–1 год (n=220)	1–2 года (n=124)	2–3 года (n=66)	0–1 год (n=38)	1–2 года (n=11)	2–3 года (n=3)	0–1 год (n=14)	1–2 года (n=4)	2–3 года (n=2)
Клинические признаки БЛД									
Одышка вне обострения БЛД	133 (60,4)	32 (25,8)	6 (9,1)	6 (15,8)	0	0	10 (71,4)	1 (25)	1 (50)
Обострения БЛД (эпизоды БОС)	145 (65,9)	77 (62,1)	26 (39,4)	3 (7,9)	0	0	12 (85,7)	4 (100)	1 (25)
Стойкие хрипы вне обострения БЛД	59 (26,8)	12 (9,7)	4 (6,1)	0	0	0	6 (42,9)	1 (25)	0
Локальные симптомы	22 (10)	12 (9,7)	7 (10,6)	0	0	0	4 (28,6)	0	1 (25)
Жесткое дыхание вне обострения БЛД	202 (91,8)	94 (75,8)	40 (60,6)	8 (21,1)	0	0	13 (92,9)	4 (100)	2 (100)
Обострения БЛД с госпитализациями	94 (42,7)	37 (29,8)	12 (18,2)	2 (5,3)	0	0	9 (64,3)	1 (25)	0
Пневмония	39 (17,7)	10 (8,1)	5 (7,6)	0	0	0	5 (35,7)	2 (50)	0
Рентгенологические признаки БЛД									
Признаки гиперинфляции	154 (70)	53 (42,7)	30 (45,5)	7 (18,4)	0	0	14 (100)	3 (75)	2 (100)
Повышение прозрачности легочной ткани	159 (72,3)	85 (68,5)	41 (62,1)	1 (2,6)	0	0	14 (100)	4 (100)	2 (100)
Фиброз/интерстициальные изменения	168 (76,4)	89 (71,8)	34 (51,5)	0	0	0	14 (100)	4 (100)	2 (100)
Кардиомегалия	8 (3,6)	1 (0,8)	0	0	0	0	1 (7,1)	0	0

*По данным [14].

(ОБ), рассматриваемый авторами в качестве наиболее частого исхода тяжелой БЛД [34]. Основными КТ-признаками ОБ являются распространенное или локальное повышение прозрачности легочной ткани в сочетании с локальными фиброзными изменениями, неомогенность вентиляции и симптом «воздушной ловушки» (при сканировании на выдохе) [35]. Типичная КТ-картина легких в исходе БЛД сходна с таковой при констриктивном морфологическом варианте ОБ. Вместе с тем, диагноз ОБ клинико-рентгенологический и предусматривает обязательное наличие клинических симптомов, к которым относятся постоянный кашель, свистящее дыхание, обструкция дыхательных путей, одышка, сохраняющиеся в течение более 6 недель после острого эпизода; длительно сохраняющаяся непереносимость физической нагрузки; рецидивирующий БОС; постоянные влажные мелкопузырчатые хрипы над пораженными зонами (чаще с одной стороны) [36–38]. Недочет данного обстоятельства может являться причиной гипердиагностики ОБ в исходе БЛД. Регресс клинических проявлений со стороны респираторного

тракта у большинства больных БЛД в анамнезе не позволяет верифицировать данный диагноз в качестве основного исхода БЛД. Таким образом, по нашему мнению, ОБ может быть диагностирован у детей в исходе БЛД с персистирующими одышкой и стойкой, как правило локальной, аускультативной симптоматикой в виде крепитирующих хрипов в периоде ремиссии заболевания. ОБ сопутствуют легочная гипертензия и бронхоэктазы. При обострении заболевания на фоне ОРЗ отмечается усиление кашля с отделением гнойно-слизистой мокроты, нарастает одышка, аускультативно на фоне ослабленного дыхания определяется обилие мелкопузырчатых хрипов. В периоде ремиссии на рентгенограммах органов грудной клетки отмечаются выраженное вздутие, повышение прозрачности легкого, обеднение легочного сосудистого рисунка на периферии, неомогенность вентиляции, локальные фиброзносклеротические изменения. В периоде обострения рентгенологическая симптоматика усиливается и проявляется нарастанием пневматизации легочной ткани, могут отмечаться явления интерстициального

Таблица 3

Частота различных исходов БЛД у детей

Показатели	[3]	[14]	[29]	[40]
Число детей	45	71	87	23
Возраст, годы	2–3	3	7–15	3–5
Клиническое выздоровление	8 (18%)	34 (49,3%)	61 (70%)	7 (30%)
Рецидивирующий бронхит	18 (40%)	17 (23,9%)	–	6 (26%)
Хронический бронхит	7 (17%)	8 (11,2%)	–	6 (26%)
Облитерирующий бронхиолит	3 (6%)	6 (8,4%)	12 (14%)	4 (17%)
Локальный пневмосклероз	–	5 (7%)	–	–
Бронхоэктазы	–	–	6 (7%)	–
Бронхиальная астма	9 (19%)	8 (11%)	14 (16%)	–

отека. По нашим данным, предрасполагающим фактором к развитию данного исхода БЛД является синдром хронической аспирации на фоне органического поражения ЦНС; хронический бронхит и ОБ достоверно чаще развиваются в исходе тяжелой БЛД.

Рецидивирующий бронхит диагностируется при повторных эпизодах острых бронхитов 2–3 раза в год в течение года, при этом рентгенологическая картина в легких у детей с рецидивирующим бронхитом сходна с таковой в группе детей с клиническим выздоровлением. Эпизоды рецидивирующего, как и хронического бронхита у детей с БЛД в анамнезе могут протекать с БОС.

Локальный пневмосклероз может рассматриваться в качестве морфологического исхода БЛД, при этом у ряда больных клинически отмечается ослабление дыхания над зонами пневмосклероза большой протяженности, являющихся последствием ателектазов.

Бронхоэктазы также являются морфологической находкой у ряда больных БЛД [29, 39]. Таким образом, диагнозы респираторной патологии у детей с БЛД в анамнезе (старше 3 лет) должны устанавливаться в соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (2008). Незаменимую помощь в установлении исходов БЛД может оказать КТ легких.

Сведения о частоте различных исходов БЛД, сформированных на ее фоне рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей, по данным отечественных исследователей, представлены в табл. 3.

Вопрос об отношении БЛД и **бронхиальной астмы (БА)** является сложным. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту БА в семейном анамнезе у детей, развивших БЛД. БА в семейном анамнезе является фактором тяжелого течения БЛД [14], описывается трансформация БЛД в БА [26], наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА [9]. С другой стороны, БЛД, согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей» (2008) и Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA (2002), включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА. Имеются наблюдения, что дети, перенесшие БЛД, подвержены возникновению аллерги-

ческих заболеваний, в том числе БА, не чаще по сравнению со здоровыми сверстниками [10, 41]. БОС при БЛД не сопровождается увеличением сывороточного IgE, его повышение в ряде случаев может быть связано с RSV-инфекцией. У детей школьного возраста и подростков с БЛД в анамнезе отмечены частичный ответ на β_2 -агонисты, свидетельствующий о необратимой бронхиальной обструкции, нормальные значения выдыхаемого оксида азота [13]. Отлична также КТ-семиотика данных заболеваний.

В целом в настоящее время считается доказанной нозологическая самостоятельность БЛД и, несмотря на наличие некоторого сходства БЛД с тяжелой БА, БЛД правильнее относить к так называемым «астмаподобным состояниям» [13]. Полагают, что термин «БА» у детей с БЛД может использоваться с большой осторожностью. Это два отдельных заболевания с некоторыми сходными симптомами, но с отличными механизмами развития, факторами риска, ответом на лечение и естественным течением. Среди наблюдавшихся нами детей с БЛД до 3 лет у 8 (11%) при динамическом наблюдении в качестве сопутствующего заболевания была диагностирована БА легкого (у 7 детей) и среднетяжелого течения (у одного ребенка). В 7 случаях о развитии БА свидетельствовало возобновление типичного для БА БОС после достаточно продолжительной ремиссии БЛД (до 6 мес) в возрасте старше 2 лет жизни. У одного ребенка БА легкого персистирующего течения была диагностирована в возрасте 6 мес. Дети с персистирующей БА получали базисную терапию будесонидом, монтелукастом с положительным клиническим эффектом. Монтелукаст рассматривается в качестве возможного назначения у детей с БЛД с персистирующими респираторными симптомами [30].

Летальность. В первоначально описанной W.H. Northway и соавт. [42] группе из 32 детей только 13 выжили к 1-му месяцу жизни. 9 (69%) из всех выживших имели тяжелую БЛД и 5 умерли на первом году жизни от легочной гипертензии и легочного сердца. Оставшиеся 4 ребенка имели персистирующие заболевания легких. В последующем сообщалось о достаточно высоких показателях смертности у детей с БЛД, достигающих 23–40% на первом году жизни [15, 25, 43],

36% – в первые 3 месяца жизни и 11% – у детей первого года жизни [16], 29% – у детей первых 2 лет жизни [44]. В контрасте с этими данными некоторые современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД, составляющей 1,2–1,7% [45, 46]. Таким образом, БЛД в «постсурфактантную» эру стала менее тяжелым заболеванием и ассоциируется с более благоприятным исходом. Подтверждением данного положения могут быть собственные данные о показателях летальности у детей с БЛД, составляющей у детей в возрасте до 3 мес 4,1%, в возрасте от 3 мес до 1 года – 2,6% [14].

К факторам неблагоприятного прогноза при БЛД относятся продолжительная ИВЛ (более 6 мес), внутрижелудочковые кровоизлияния, легочная гипертензия, необходимость дотации кислорода в возрасте старше года, задержка внутриутробного развития. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолит (обострение БЛД) [47, 48].

Контроль БЛД. При определении контроля в отношении БЛД, как и БА, цель предотвращения или полного излечения от заболевания пока недостижима, и «контроль» означает устранение проявлений болезни [49]. Терапевтические и профилактические вмешательства у пациентов с БЛД, направленные на достижение контроля над клиническими признаками заболевания, включают три основных вида препаратов (рис. 1): экзогенные сурфактанты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) и препарат моноклональных антител к RSV – паливизумаб (Синагис).

Экзогенные сурфактанты. БЛД является неблагоприятным исходом респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, в основе которого лежит незрелость сурфактанта. Установлена зависимость действия сурфактанта на частоту БЛД от времени введения препарата [50]. Терапия сурфактантом тяжелого РДС у детей, родившихся ранее 32-й недели гестации, наиболее эффективна, если ее проводить в первые 20 мин от момента появления признаков заболевания. Помимо уменьшения частоты БЛД, введение сурфактанта изменяет «качество» болезни. По нашим данным, патоморфоз заболевания в сторону новой («постсурфактантной») БЛД [51], характеризующейся в последующем благоприятным течением (табл. 2), можно связать с изменением тактики ведения новорожденных с РДС, прежде всего с введением сурфактанта. Новая форма БЛД начала регистрироваться после 2002 г., что совпало с широким лечебным (2003–2007 гг.) и профилактическим (2008–2009 гг.) его применением. Так, частота данной формы БЛД у детей, рожденных в период с 2003 г. по 2007 г., среди всех больных БЛД составила 9,7%, а в 2008–2009 гг. – 29,7% [14].

Ингаляционные глюкокортикостероиды. Персистирующее хроническое воспаление у детей с БЛД, клиническим эквивалентом которого являются обострения заболевания, определяет назначение данным пациентам базисной противовоспалительной терапии

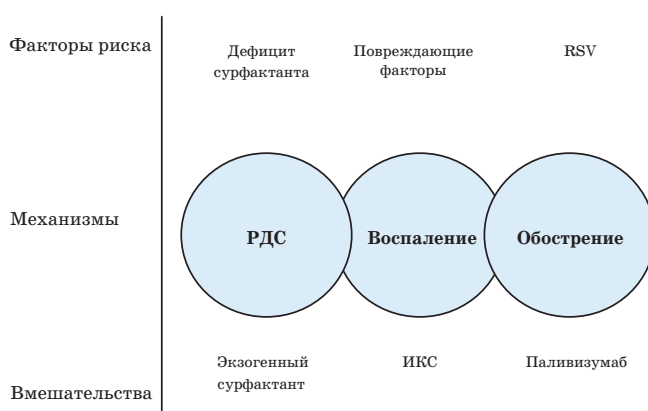


Рис. 1. Факторы риска, механизмы развития БЛД и вмешательства, изменяющие естественное течение заболевания.

ИКС. По данным S. Mesconen и соавт. [52], 94% детей с БЛД получали ИКС в возрасте до одного года и 63% – до 2 лет. Полагают, что противовоспалительные препараты, назначаемые регулярно пациентам с БЛД, уменьшают ее признаки, потребность в терапии бронхолитиками, улучшают функцию легкого [30]. Впервые проведенный в рамках ретроспективного сравнительного стратифицированного исследования клинико-экономический анализ клинической эффективности базисной терапии будесонидом БЛД у детей первых 3 лет жизни показал, что его назначение, будучи фармакоэкономически обоснованным, по сравнению с пациентами, не получавшими данной терапии, сопровождалось достоверной положительной динамикой всех клинических проявлений заболевания с восстановлением нормальной частоты дыхания ($p < 0,01$), ликвидацией тахипноэ, одышки в покое ($p < 0,001$), уменьшением частоты регистрации БОС ($p < 0,001$). Применение данной терапии приводило к снижению общего (в 2,7 раза) и среднего числа обострений ($0,77 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,54$, $p < 0,05$), общего (в 9,5 раз) и среднего (в 1,3 раза) числа госпитализаций, общего (в 18 раз) и среднего (в 1,6 раза) койко-дня, по сравнению с пациентами, не получавшими данной терапии. Клиническое улучшение сопровождалось уменьшением степени выраженности гиперинфляции и фиброзных изменений в легких на рентгенограммах грудной клетки при неизменно повышенной прозрачности и достоверным ($p < 0,05$) уменьшением выраженности гипоксемии. В результате тяжесть течения заболевания через 6 месяцев от начала наблюдения уменьшилась у 73% больных, получавших будесонид, и только у 10% детей, не находившихся на базисной терапии ($p < 0,01$) [14, 53]. Полученные данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии базисной противовоспалительной терапии на течение БЛД у детей грудного и раннего возраста, позволяя охарактеризовать ее как контролирующую. Вместе с тем с появлением новой формы БЛД, регистрируемой в настоящее время все чаще, меньшее число пациентов нуждается в данной терапии.

Моноклональные антитела к RSV – паливизумаб (Синагис). В настоящее время в Российской Федерации

для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД зарегистрирован препарат паливизумаб (торговое название Синагис, Эбботт Лэбораториз). Паливизумаб эффективно используется у пациентов групп риска RSV-инфекции (недоношенность, БЛД, ВПС) много лет, фактически являясь средством сезонной пассивной иммунизации для этих детей. Паливизумаб был одобрен для применения FDA (Food and Drug Administration) в США в 1998 г., а затем в 1999 г. был одобрен для применения EMEA в странах ЕС, а в 2002 г. – в Японии и Канаде. Паливизумаб (Синагис) зарегистрирован более чем в 60 странах мира и включен в рекомендации и стандарты медицинской помощи недоношенным детям, рожденным до 35 недель гестации, детям с БЛД и ВПС [54]. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (МАТ) IgG₁, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Белок F – поверхностный вирусный гликопротеид RSV, отличающийся высокой консервативностью у различных штаммов вируса подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей, относясь к III поколению препаратов МАТ по классификации FDA [55]. Не являясь человеческим иммуноглобулином, паливизумаб не несет риска заражения другими инфекциями. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой RSV (с октября–декабря до марта–апреля).

В многоцентровом рандомизированном (2:1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (MI CP018, IMpact-RSV) (n=1502) сравнивали безопасность и эффективность паливизумаба в дозировке 15 мг/кг по сравнению с плацебо в снижении частоты госпитализации с RSV-инфекцией у недоношенных детей и детей с БЛД при ежемесячном внутримышечном введении препарата [56]. Критериями выбора были дети разного пола до 24 месяцев с диагнозом БЛД, требовавшие медицинских вмешательств в течение последних 6 месяцев, или дети, рожденные ранее 35-й недели гестации, в возрасте до 6 месяцев. Детей распределили на группы, получавшие по 5 инъекций препарата или плацебо 1 раз в 30 дней в течение RSV-сезона 1996–1997 гг.

Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг ассоциировались с 55% снижением частоты госпитализации среди детей из группы

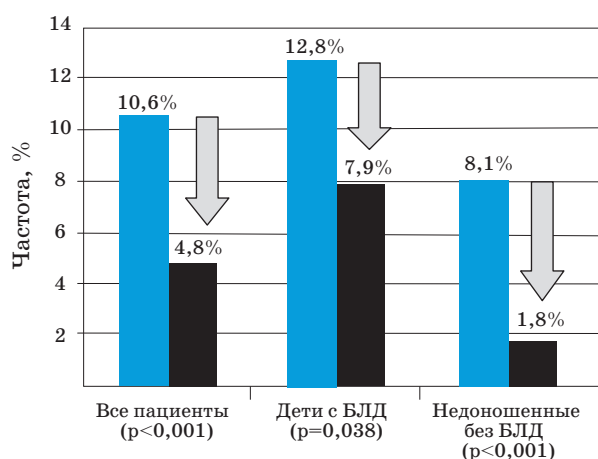


Рис. 2. Частота госпитализации по поводу RSV-инфекции у детей, получающих плацебо или паливизумаб*. *По данным [56]; 1-й столбик – плацебо (n=500), 2-й столбик – паливизумаб (n=1002).

риска. 53 из 500 детей (10,6%) из группы плацебо были госпитализированы с RSV-инфекцией, в отличие от 48 из 1002 детей (4,8%) в группе паливизумаба (p<0,001). Снижение числа RSV-госпитализаций наблюдалось и у недоношенных новорожденных менее 35 недель гестации на 78% (p<0,001), и у детей с БЛД – на 38% (p=0,038) (рис. 2).

Кроме того, у пациентов группы паливизумаба регистрировали уменьшение количества дней RSV-госпитализации на 42% (p<0,001), общего количества дней RSV-госпитализации с необходимостью дополнительного кислорода – на 40% (p<0,001) и уменьшение частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии – на 57% (p=0,026). Таким образом, по сравнению с плацебо, профилактика паливизумабом привела к снижению общей продолжительности на 100 детей всех трех оцениваемых факторов (табл. 4): продолжительности госпитализации по поводу RSV-инфекции, длительности кислородной поддержки и тяжелого состояния в связи с инфекцией нижних дыхательных путей, оцененного по 5-балльной шкале (LRI≥3).

Таким образом, эффективность паливизумаба у пациентов с БЛД подтверждена на основании многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (наивысший уровень доказательности А).

Таблица 4

Результаты профилактики паливизумабом*

Исходы	Плацебо	Паливизумаб	p
Длительность госпитализации по поводу RSV-инфекции	62,6*	36,4	<0,001
Длительность кислородной поддержки	50,6	30,3	<0,001
Длительность тяжести инфекции нижних дыхательных путей по шкале LRI≥3	47,4	29,6	<0,001

*Данные представлены в днях на 100 детей [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009: 316.
2. *Старевская С.В.* Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
3. *Давыдова И.В.* Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
4. *Козарезов С.Н.* Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Минск, 2010.
5. *Холодок Г.Н., Алексеева И.Н., Морозова Н.В. и др.* Биоценоз дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях у детей в Хабаровском крае. *Вопр. совр. пед.* 2005; 4 (1): 573–574.
6. *Самсонова М.И., Чойдонова О.Г., Николаева Л.Е.* Результаты бактериологических исследований при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей в РС(Я). XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009: 105.
7. *Bankalary E, Gerhardt T.* Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Clin. J. Amer.* 1986; 33 (1): 1–23.
8. *Davis JM, Rosenfeld WN.* Bronchopulmonary dysplasia. In: *Avery's Neonatology*. Eds. MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D. 6th. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 578–599.
9. *Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, et al.* Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 2008; 50 (1): 51–57.
10. *Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, et al.* Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1793–1799.
11. *Hakulinen AL, Heinonen K, Lansimies E.* Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 8: 226–232.
12. *Mitchell SH, Teague WG.* Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1406–1409.
13. *Baraldi E, Filippone M.* Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946–1955.
14. *Овсянников Д.Ю.* Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
15. *Ю В.В.Х.* Респираторные расстройства у новорожденных. М.: Медицина, 1989: 176.
16. *Rennie JM, Robertson NRS.* A Manual of Neonatal Intensive Care. Oxford University Press, 2002: 204–214.
17. *Лесфулд С.* Бронхолегочная дисплазия. В кн.: Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Джонсон. Педиатрия по Нельсону: Пер. с англ. Т. 4. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009: 589–591.
18. *Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer VA.* Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1988; 82 (2): 199–203.
19. *Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, et al.* Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J. Pediatr.* 2000; 137 (6): 865–870.
20. *Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al.* Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. *J. Pediatr.* 1992; 121: 348–353.
21. *Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, et al.* Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 1273–1283.
22. *Greenough A.* Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Ped. Resp. Rev.* 2009; 1 (10): 26–28.
23. *Hyvarinen MK.* Lung function and bronchial hyperresponsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paed.* 2007; 96: 1464–1469.
24. *Sosenko I, Bancalary E, Greenough A.* Bronchopulmonary dysplasia. In: *Neonatal respiratory disorders*. Eds. A. Greenough, A.D. Milner. London: ARNOLD, 2003: 399–422.
25. *Mayes L, Perrett E, Stahleman MT.* Severe bronchopulmonary dysplasia: a retrospective review. *Acta Paed. Scandinavica.* 1983; 72 (1–2): 220–229.
26. *Дементьева Г.М., Кузьмина Т.Б., Балева Л.С. и др.* Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. *Рос. вестн. перинатол. и пед.* 1997; 1: 21–25.
27. *Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, et al.* High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (4): 963–967.
28. *Генне Н.А., Розилова Н.Н., Волков И.К. и др.* Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Доктор. Ру. 2009; 1: 7–13.
29. *Старевская С.В.* Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2010: 464.
30. *Allen J, Zwerdling R, Ehrenkrantz R, et al.* American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 356–396.
31. *Schroeder SA, Shanon DC, Mark EJ.* Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest.* 1992; 101 (4): 1065–1069.
32. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1999. A four-month-old girl with chronic cyanosis and diffuse pulmonary infiltrates. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (27): 2075–2083.
33. *Волков И.К.* Эмфизема легких у детей. В кн.: Эмфизема легких (серия монографий Российского респираторного общества). Под ред. А.В. Аверьянова. М.: Атмосфера, 2009: 92–97.
34. *Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д.* Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004: 263–285.
35. *Бойцова Е.В.* Облитерирующий бронхолит у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004: 285–302.
36. *Спичак Т.В.* Постинфекционный облитерирующий бронхолит у детей. М.: Научный мир, 2005: 80.
37. *Hardy KA.* Childhood bronchitis obliterans. In: *Diseases of the bronchioles*. Ed. Epler G.D. New York, Raven Press Ltd. 1994: 415–426.
38. *Jones MH, Pitresz PM, Stein RT.* Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology.* 2004; 26: 64–65.
39. *Шабалов Н.П.* Детские болезни. Т. 1. СПб.: Питер, 2008: 928.
40. *Пятеркина О.Г., Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В. и др.* Течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей в Республике Татарстан. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009: 95.
41. *Eber E, Zach M S.* Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax.* 2001; 56: 317–323.
42. *Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357–368.
43. *Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г.* Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. М.: Медицина, 1994: 387–391.
44. American Academy of pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2002; 109 (2): 330–338.
45. *Palta M, Sadek M, Barnett JH, et al.* Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants. Newborn Lung Project. *J. Pediatr.* 1998; 132: 57.

46. *Tomiska V, Heinonen K, Kero P, et al.* A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996–1997. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2003; 88: F29.

47. *Столл Б.Дж., Клигман Р.М.* Поражения дыхательных путей. В кн.: Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Джонсон. Педиатрия по Нельсону: Пер. с англ. Т.1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009: 371–399.

48. *Khemani E.* Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007; 120 (6): 1260–1269.

49. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007: 104.

50. *Egberts J, Brand R, Walti H, et al.* Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics.* 1997; 100 (1): 34–40.

51. *Овсянников Д.Ю.* Терапия и профилактика бронхоле-

гочной дисплазии с позиций доказательной медицины. *Рос. пед. журнал.* 2009; 5: 32–36.

52. *Mesconen S, Eronen M, Malmberg LP, et al.* Controlled trial of dexamethazone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.

53. *Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А.* Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. *Рос. пед. журнал.* 2008; 4: 10–16.

54. American Academy of Pediatrics. Policy Statement Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics.* 2009; 124 (6): 1–73.

55. *Козлов И.Г., Тимаков М.А.* Иммуноотерапия: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия.* 2009; 87 (4): 140–149.

56. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in Highrisk Infants. *Pediatrics.* 1998; 102: 531–537.

РЕФЕРАТЫ

СПЕКТР АЛКОГОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА – РАСШИРЕНИЕ РЯДА СТРУКТУРНЫХ ДЕФЕКТОВ

Хотя фенотип фетального алкогольного синдрома (ФАС) установлен, пренатальное воздействие алкоголя может приводить к более широкому спектру дефектов, к так называемому спектру алкогольных болезней плода (САБП). Документирование полного спектра дефектов, ассоциированных с САБП, крайне важно для определения истинной частоты этого заболевания. При обследовании 831 ребенка в рамках Совместной Инициативы по Исследованию Спектра Алкогольных Болезней Плода, используя протокол для диагностики ФАС по кардинальным особенностям лица и роста и по выявлению дополнительных структурных дефектов, которые более часто встречаются у детей, подвергавшихся воздействию алкоголя в пренатальном периоде. Дети подразделялись на больных с ФАС, подозрительных (некоторые характерные черты ФАС) и не имеющих ФАС. Группы сравнивались по частоте дополнительных признаков, по числу выявленных дополнительных признаков, классифицирова-

лись по диагностическим категориям, по полу, расовой принадлежности и по возрасту. Наиболее часто дополнительные признаки встречались в группе с ФАС, а наименее часто – в группе без ФАС. Процент встречаемости дополнительных признаков в группах с ФАС и подозрительных был выше у детей старше 12 лет чем в тех группах у детей моложе 12 лет. Дети белой расы в группах с ФАС и подозрительных имели более высокую частоту дополнительных признаков, чем цветные дети из тех же групп. Пренатальное воздействие алкоголя может приводить к широкому спектру структурных дефектов, которые не входят в понятие ФАС, и изучение всех аспектов воздействия алкоголя на развивающийся плод является предпосылкой для предупреждения САБП.

Jones KL, Hoyme HE, Robinson LK, Del Campo M et al. Am. J. Med. Genet A. 2010; 14.