

В.М. Делягин¹, Н.П. Евсикова¹, М.Н. Терещенко²

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

² Российская детская клиническая больница, Москва

Факторы, определяющие исходы при тяжелой бронхолегочной дисплазии*

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – важная проблема современной педиатрии. Заболевание сопровождается высокой смертностью в ближайшие сроки после манифестации. У выживших детей нередко формируется тяжелая хроническая патология, в частности, обструктивная болезнь легких. В США БЛД преобладает в структуре хронических заболеваний легких у детей [1]. Предполагают, что одно из основных условий развития БЛД – токсическое действие избытка кислорода во вдыхаемой смеси [2]. Но доказательных исследований по соотношению концентрации кислорода во вдыхаемой смеси с другими патогенетическими факторами, а также по определению порогового значения концентрации кислорода на показатели выживаемости недостаточно. Внутриутробное инфицирование, после рождения переходящее в развернутый инфекционный процесс, а также постнатальные инфекции сказываются на формировании и прогрессировании БЛД у недоношенных младенцев [3]. В то же время в литературе недостаточно изучено влияние инфекции на выживаемость детей с БЛД.

В последнее время взгляды на патогенез БЛД существенно трансформируются. Ее рассматривают как интерстициальное заболевание легких с отчетливым воспалительным компонентом. Эта теория объясняет назначение ингаляционных противовоспалительных препаратов [4]. Но причины формирования интерстициальной пневмонии (ИП) у детей с БЛД и выживаемость детей при развитии интерстициального воспаления легких освещены в литературе слабо, а отдаленные последствия кортикостероид-

ной терапии прослежены не полностью. При выживании младенцев с БЛД внимание специалистов приковано к показателям витальных функций, динамике массы тела, питанию и т.п. Анемия, к сожалению, остается вне поля зрения большинства врачей. Но наличие анемии – не просто фактор ухудшения качества жизни, а проблема, ставящая под вопрос саму жизнь. При всей остроте этой проблемы влияние анемии на развитие БЛД не изучено.

Новорожденные с БЛД нуждаются в интенсивной терапии, как правило, более 120 дней. Стоимость медицинской помощи одному такому ребенку в США достигает 170 тыс. долларов в год и более. Кроме того, этим пациентам может потребоваться кислородотерапия в домашних условиях еще в течение 92 дней (более 5000 долл./год). Если возникает необходимость в повторных госпитализациях, то цена увеличивается до 45–50 тыс. долл. Полная стоимость лечения детей с БЛД в США – 2,4 млн долл. [1]. В России стоимость лечения БЛД изучается спорадически.

Цель исследования: выявить факторы, определяющие выживаемость детей с БЛД и отдаленные исходы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности течения и исходов БЛД оценили на примере 120 пациентов. Гестационный возраст обследуемых детей составил 28–40 недель (35±4,2); масса тела при рождении 1100–3900 г (2250±953);

* Авторы выражают благодарность врачам Тульской областной детской больницы и Городской клинической больницы Св. Владимира г. Москвы за помощь в сборе материала.

длина тела 35–53 см (44±12,7). Мальчиков было 47, девочек – 53, двоен – 5. Все дети с БЛД были разделены на две группы: 35 – с пороками развития внутренних органов, 85 – без пороков. Катамнестическое наблюдение вели за 51 ребенком до трехлетнего возраста. Диагноз БЛД устанавливали согласно критериям А. Jobe [5], E. Bancalari [6], принятым Национальным институтом здоровья США.

Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) дыхательными смесями с концентрацией кислорода (FiO₂) выше 60% с положительным давлением на входе (PIP) 10–30 см водного столба. Большая часть детей (71 пациент) находилась на аппаратном дыхании с первых суток жизни, из них с первых часов – 20. Длительность искусственной вентиляции варьировала от 5 до 265 дней.

Всем детям было выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки начиная с первых суток нахождения ребенка на ИВЛ, в дальнейшем – еженедельно и по показаниям.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате фирмы «Алоса-500», Япония (частота излучения 3,5 и 5 МГц) с целью выявления врожденных пороков развития внутренних органов, поражения центральной нервной системы, определения величины отношения времени достижения пика пульс-доплеровской кривой с меткой, стоящей в токе крови выходного отдела правого желудочка, ко времени изгнания правого желудочка AcT/RVET (*Acceleration time/right ventricular ejection time*) как показателя уровня давления в легочной артерии.

У 35 детей имелись пороки развития: изолированные пороки – у 20 новорожденных; у 12 детей диагностированы пороки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); у двоих – центральной нервной системы (ЦНС); у двоих – почек; у троих – сердечно-сосудистой системы и у одного – легких. У 13 детей отмечены комбинированные пороки развития. Признаки органического поражения ЦНС обнаружались у 18 детей в виде внутрижелудочковых и субарахноидальных кровоизлияний с формированием в дальнейшем перивентрикулярной лейкомаляции. Легочная гипертензия была выявлена у 24 детей с БЛД.

Для выявления инфекции проводили микробиологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у 22 пациентов. Наиболее часто (*график 1*) обнаруживали *Klebsiella pneumoniae* (у 16 детей), *Pseudomonas aeruginosa* (у 13), *Candida albicans* (у 16). У 23 пациентов обнаружили несколько видов возбудителей: у 15 пациентов выделено по два микроорганизма; у 8 – сочетание трех возбудителей. Внутриутробное инфицирование новорожденного ребенка подтверждалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, качественный анализ обнаружения вирусной ДНК) и методом иммуноферментного анализа (ИФА, выявление специфических иммуноглобулинов классов G и M).

Наличие осложнений диагностировали в ходе клинического наблюдения за детьми с БЛД. Исходы определяли при выписке, повторных госпитализациях или морфологическом исследовании, которое проводили всем умершим детям с БЛД. Образцы тканей исследовали на наличие бактерий, грибов. Кроме того, проводили гистологическое исследование, электронную микроскопию, иммунофлюоресценцию. Оценивали медикаментозную терапию детей с тяжелой БЛД при первичной госпитализации. Закупочную стоимость препаратов определяли по Фармацевтическому бюллетеню как среднее по трем прайс-листам фирмы-дистрибьютера («Столичные аптеки»), представленным в сети Интернет на момент середины срока исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (*StatSoft, USA*). Статистические различия сравниваемых параметров оценивали методами χ^2 -Пирсона, Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вероятностные кривые общей выживаемости (*overall survival – OS*) пациентов строили по методу Каплан–Майера. Потерь в наблюдении не было. Различия между кривыми выживаемости определяли, используя *log-rang* тест, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа пациентов с БЛД и сопутствующими пороками развития (35 детей) была разделена на две группы: **группа I** – 17 детей, родившихся на 28–36-й неделе гестации; **группа II** – 18 детей – на 37–40-й неделе. Распределение детей в группах сравнения по полу, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар представлено в *таблице 1*. Анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза показал, что урогенитальные инфекции (уреаплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз, сифилис, трихомониоз) с большей частотой преобладали в группе II, а мертворождения и привычные невынашивания были отмечены в анамнезе у матерей недоношенных новорожденных, что вполне объясняет рождение этих детей раньше срока (*график 2*).

Вероятно, современные методы диагностики и лечения урогенитальных инфекций в подавляющем большинстве случаев позволяют сохранить беременность, но не всегда предупреждают внутриутробное поражение плода и развитие в дальнейшем дыхательных нарушений, в том числе воспалений, способствующих формированию БЛД не только у недоношенных, но и у рожденных в срок детей.

Статистически значимых различий ($p > 0,05$) по течению беременности (угроза прерывания, токсикоз, острая респираторная инфекция, инфекция мочевыводящих путей, анемия, мало- и многоводие) у матерей в этих группах мы не обнаружили. Осложненное течение ante- и интранатального периода оказалось неспецифичным фактором развития БЛД у недоношенных и доношенных новорожденных. Сравнительный анализ течения интранатального периода (*табл. 2*) не выявил статистически значимых

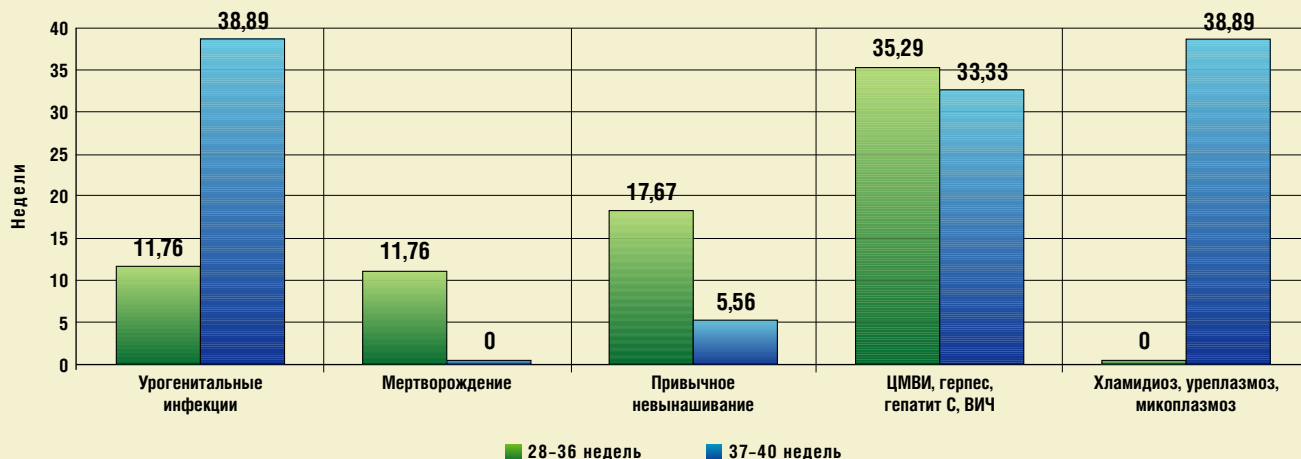
Таблица 1

Распределение детей в группах сравнения по полу, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар

Группа		I группа ГВ 28–36 недель n = 17	II группа ГВ 37–40 недель n = 18
Пол	мальчики	7 (41,19%)	10 (55,56%)
	девочки	10 (58,82%)	8 (44,44%)
Масса, г	диапазон	1100–2580	2040–4450
	M±sd	1678±463	3145±714
Апгар, 1 мин	диапазон	2–7	4–8
	M±sd	5±1,4	6,5±1,0
Апгар, 5 мин	диапазон	4–8	5–9
	M±sd	6,5±0,7	7,3±1,0

График 2

Распределение детей с тяжелой БЛД и пороками развития по течению антенатального периода в зависимости от гестационного возраста (ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция)



различий между группами ($p > 0,05$). Асфиксию средней и тяжелой степени статистически чаще ($p = 0,01$) перенесли новорожденные гестационного возраста 28–36 недель (график 3). Эти дети нуждались в проведении реанимационных мероприятий на первых минутах жизни, что приводило к баротравме и предрасполагало в дальнейшем к развитию БЛД. Течение раннего неонатального периода осложнялось развитием респираторного дистресс-синдрома, мекониевой аспирацией.

При сравнении групп по частоте встречаемости аспирации, множественных пороков развития внутренних органов, язвенно-некротического энтероко-

лита статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$). Задержка внутриутробного развития достоверно чаще наблюдалась у новорожденных с гестационным возрастом 28–36 недель (64,71%; $p = 0,01$). Пери- и интравентрикулярные, а также субарахноидальные кровоизлияния преобладали в группе недоношенных детей с БЛД (9 vs 3), а формирование легочной гипертензии (ЛГ) чаще наблюдалось у доношенных детей с БЛД (8 vs 1; $p = 0,0007$). Сохранение ЛГ к концу 1-й недели жизни можно рассматривать как прогностический признак неблагоприятного исхода легочной патологии. Осложненное течение раннего периода адаптации, наличие сопут-

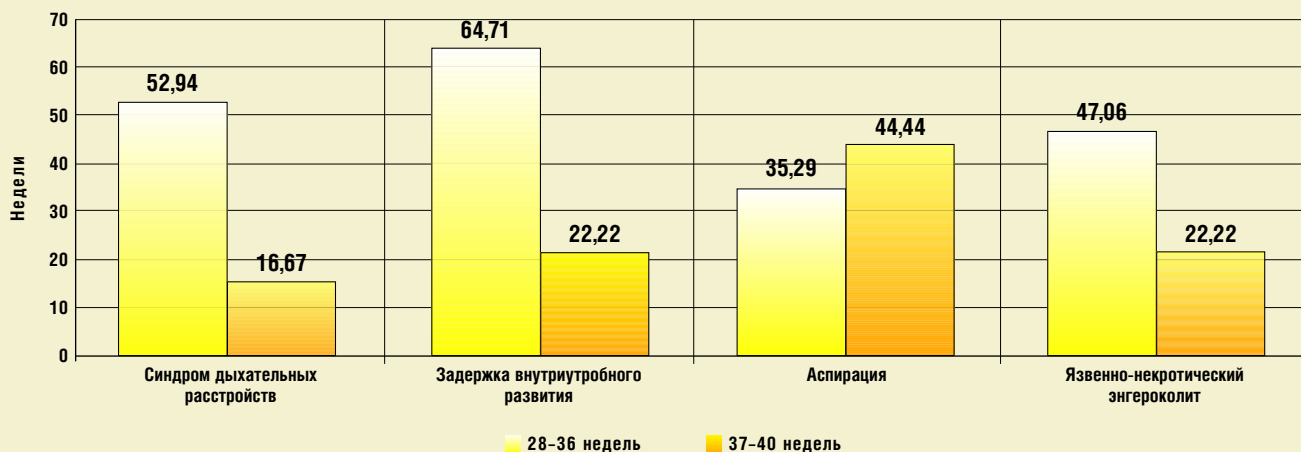
Таблица 2

Распределение детей в группах сравнения по особенностям течения ante- и интранатального периодов беременности

Показатель	I группа ГВ 28–36 недель n = 17	II группа ГВ 37–40 недель n = 18
Угроза прерывания беременности	7 (41,2%)	6 (33,3%)
Токсикоз	7 (41,2%)	5 (27,8%)
Острая респираторная вирусная инфекция	4 (23,5%)	5 (27,8%)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	2 (28,6%)	2 (11,1%)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (5,9%)	4 (22,2%)
Анемия	2 (28,6%)	4 (22,2%)
Маловодие	0 (0%)	2 (11,1%)
Многоводие	6 (35,3%)	5 (27,8%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	3 (17,7%)	4 (22,2%)
Отслойка плаценты	3 (17,7%)	0 (0%)
Длительный безводный промежуток	4 (23,5%)	2 (11,1%)

График 3

Распределение детей с тяжелой БЛД и пороками развития по течению раннего неонатального периода в зависимости от гестационного возраста



ствующей патологии требовали длительного пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клинически тяжесть состояния была обусловлена сердечно-легочной недостаточностью, что у 71% новорожденных требовало реанимационных мероприятий в первые сутки жизни. Как недоношенные, так и доношенные новорожденные практически в одинаковой степени находились на ИВЛ с первых суток. Дети группы I чаще требовали проведения интенсивной терапии с первых часов жизни, но различия не достигали статистической значимости. Мы не обнаружили статистически достоверных различий во времени начала проведения ИВЛ ($p > 0,05$) в исследуемых группах. Длительность нахождения на ИВЛ детей в группе I составила $56,4 \pm 21,8$ сут, в группе II – $40,5 \pm 20,1$ сут. Статистически значимых различий в длительности проведения вентиляционной терапии и концентрации кислорода в ингалируемой смеси не обнаружено ($p > 0,05$). Однако длительность нахождения детей с тяжелой БЛД и сопутствующими пороками развития на аппаратном дыхании, продолжительность кислородной терапии были выше, чем у новорожденных с тяжелой БЛД, но родившихся без пороков (64 ± 50 дн. vs 20 ± 7 дн.; $p < 0,01$). Клинические проявления БЛД (одышка, цианоз, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, разнокалиберные влажные хрипы, крепитация) и рентгенологические изменения (участки вздутия легочной ткани с дальнейшим формированием эмфиземы, воспалительная инфильтрация, перибронхиальные изменения, пневмосклероз, участки гиповентиляции, деформация интерстициального и легочного рисунка, кардиомегалия, формирование булл и пневмоторакс) оказались неспецифичны

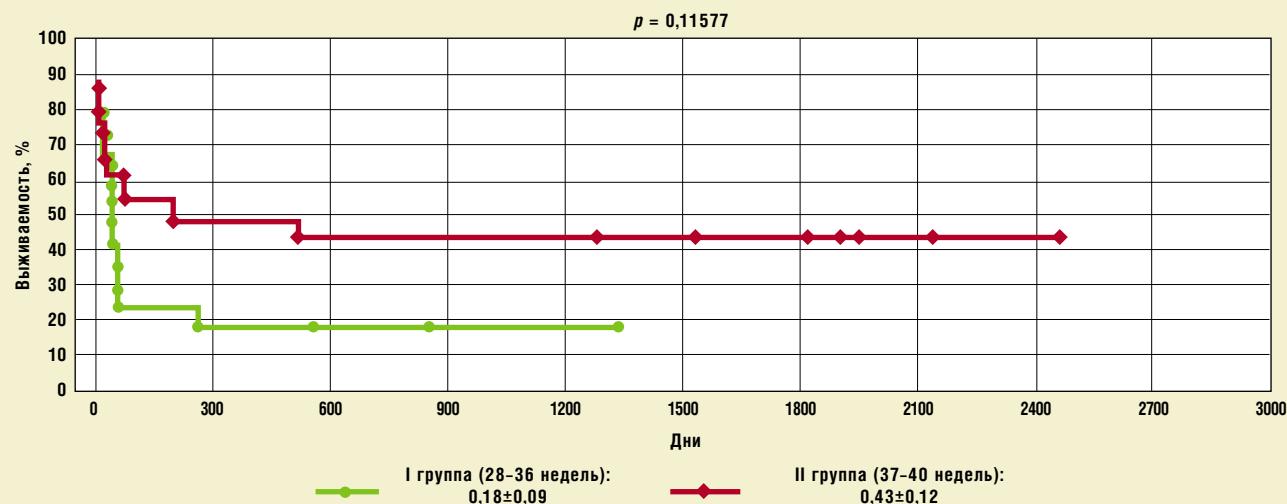
ми в обеих группах ($p > 0,05$). Несмотря на проводимую терапию, из 35 детей с тяжелой степенью БЛД и сопутствующими пороками развития внутренних органов, включенных в исследование, умерли 24. Общая летальность составила 68,57%. Статистически значимо ($p < 0,05$) летальность в группе детей с сопутствующими пороками развития оказалась выше (умерли 24, живы 11), чем у новорожденных с тяжелой БЛД без пороков (умерли 20, живы 45).

Общая выживаемость больных БЛД с пороками развития составила $0,31 \pm 0,08$ при медиане наблюдения 1704 дня (диапазон от 10,8 до 2 606,4). Медиана выживаемости – 109,5 дня. Летальность среди недоношенных детей – 82,35%; в группе доношенных – 55,56%. Для детей группы I выживаемость составила $0,18 \pm 0,09$ ($n=17$); медиана выживаемости – 59 дней (диапазон – от 31 до 93,25). В группе II: выживаемость – $0,43 \pm 0,12$ ($n=18$); медиана выживаемости – 183,81 дня (диапазон – от 44,5 до 303,7) (график 4).

Выживаемость детей с тяжелой БЛД и сопутствующими пороками развития в зависимости от концентрации кислорода в подаваемой смеси при искусственной вентиляции легких. Токсическое действие избытка кислорода во вдыхаемой смеси считают одним из ведущих условий развития БЛД. В зависимости от концентрации O_2 во вдыхаемой смеси пациенты были распределены на две группы. В 1-ю группу включили 17 пациентов с $FiO_2 = 60-79\%$; во 2-ю – 18 пациентов с $FiO_2 = 80\%$ и более. Среди новорожденных без асфиксии преобладала группа с $FiO_2 = 60-79\%$. Длительность ИВЛ, проводимой в группе детей с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси 60–79%, составила $51,6 \pm 23,3$ сут (пределы колебаний – от 14 до 86 дней);

График 4

Выживаемость детей с БЛД и пороками развития в зависимости от гестационного возраста



в группе детей с $FiO_2 = 80\%$ и более – $45,1 \pm 21,2$ сут (диапазон – от 10 до 84 дней). Мы выявили, что концентрация кислорода в подаваемой смеси не зависела от массы тела при рождении, срока гестации, наличия асфиксии в родах, пола, наличия или отсутствия пороков развития, изолированного или комбинированного порока и сопутствующей патологии (респираторного дистресс-синдрома, задержки внутриутробного развития, аспирационной пневмонии, сепсиса, язвенно-некротического энтероколита). Дети, получавшие кислород в различной концентрации, были равномерно распределены вне зависимости от пола, массы тела при рождении, наличия или отсутствия порока развития, асфиксии в родах, сопутствующей патологии. Следовательно, концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси оказалась независимым фактором, что позволило перейти к выяснению влияния этого фактора на выживаемость детей с БЛД.

Для 1-й группы ($n=17$) выживаемость составила $0,53 \pm 0,12$ мес при медиане наблюдения 65,4 мес (диапазон – от 10,2 до 86,88); для 2-й группы ($n=18$) – $0,11 \pm 0,07$ мес при медиане наблюдения 40,8 мес (диапазон – от 0,36 до 56,88). Сравнив выживаемость в двух группах в зависимости от содержания кислорода в дыхательной смеси с помощью *log-rank* теста, мы получили статистически значимое различие: $p = 0,0256$ (график 5).

Таким образом, концентрация кислорода не зависела от указанных факторов и оказалась регулируемым фактором, существенно сказывающимся на выживании детей. При одних и тех же условиях выживаемость детей, получавших ингаляции кислорода в концентрации 60–79%, оказалась достоверно выше, чем

при концентрации кислорода в ингалируемой смеси от 80% и выше. Летальность в 1-й группе составила 47,06%, во 2-й – 88,89% ($p = 0,0077$).

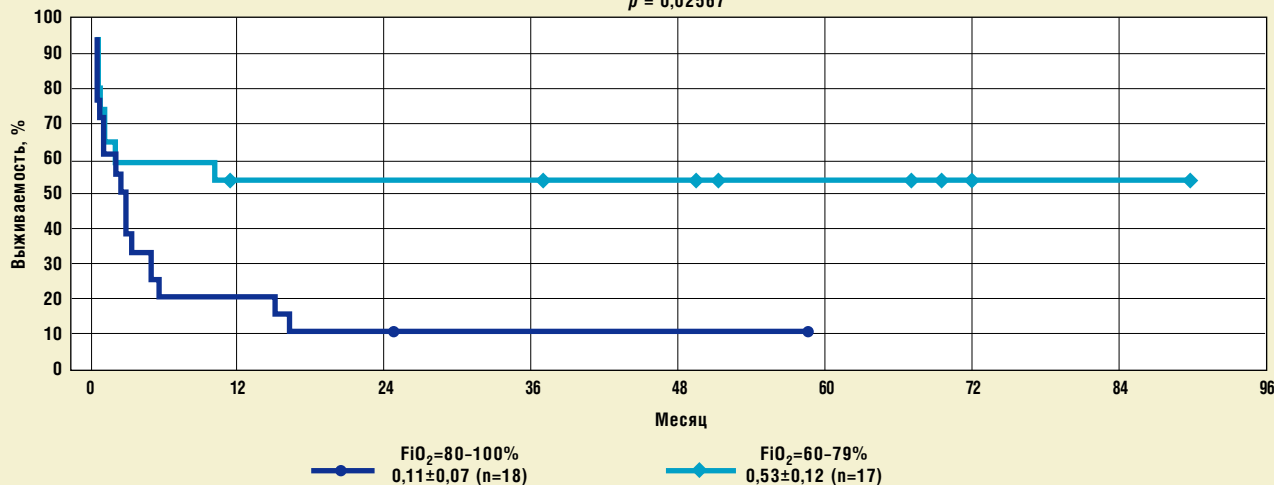
Влияние интерстициального воспаления на ближайшие исходы БЛД. В нашем исследовании 12 детей с тяжелой БЛД и сопутствующими пороками развития имели катарально-десквамативную интерстициальную пневмонию – они были включены в 1-ю группу сравнения. Во 2-ю группу вошли 23 пациента с тяжелой БЛД и серозно-гноющей пневмонией, гнойным трахеобронхитом. Интерстициальную пневмонию диагностировали на основании клинкорентгенологических признаков и по результатам гистологического исследования легких умерших пациентов. Были отмечены следующие клинкорентгенологические особенности: одышка, цианоз в покое, усиливающийся при нагрузке, низкая сатурация при достаточной оксигенации. Рентгеновская картина интерстициального поражения легких характеризуется симптомом «мутного стекла», ячеистой деформацией интерстициального рисунка легочной ткани, нодулярной или ретикулонодулярной инфильтрации. Учитывались признаки ЛГ, подтвержденной при УЗИ сердца.

При изучении факторов, влияющих на формирование катарально-десквамативной интерстициальной пневмонии у детей с тяжелой БЛД, мы выявили, что статистически значимыми оказались масса при рождении и задержка внутриутробного развития плода ($p < 0,05$). Для уточнения природы интерстициального воспаления в легких детей с тяжелой БЛД мы проанализировали влияние инфекционного процесса на формирование данной патологии. Антенатальная и постнатальная инфекции чаще преоблада-

График 5

Выживаемость детей с тяжелой степенью бронхолегочной дисплазии в зависимости от концентрации кислорода в дыхательной смеси при искусственной вентиляции легких

$p = 0,02567$



ли у детей 2-й группы. Выявлено, что концентрация кислорода в подаваемой смеси, время начала и длительность проведения ИВЛ, гестационный возраст, наличие сепсиса, респираторного дистресс-синдрома, инфекции у матери во время беременности, внутриутробной инфекции плода, высева различных возбудителей при исследовании БАЛ, наличие врожденных пороков развития не оказывают влияния на формирование интерстициальных заболеваний легких у детей с тяжелой БЛД.

Выживаемость детей с интерстициальной пневмонией была ниже – $0,08 \pm 0,08$; во 2-й группе – $0,42 \pm 0,1$ (график 6). Летальность в 1-й группе составила 91,67% (умерли 11, живы 1), во 2-й – 56,52% (умерли 13, живы 10; $p = 0,033$).

Влияние инфекционного процесса на выживаемость детей с тяжелой БЛД и сопутствующими пороками развития. Микробиологическое исследование лаважной жидкости проводили 22 пациентам. У 19 из них был отмечен рост микрофлоры – они вошли в 1-ю группу. Три ребенка с отрицательным результатом посева составили 2-ю группу. Статистически значимо ($p = 0,03$) оказалась ниже выживаемость в 1-й группе – $0,3 \pm 0,1$; во 2-й – $1,0 \pm 0,1$. Летальность в 1-й группе составила 68,42% (умерли 13, живы 6); во 2-й – 0% ($p = 0,0251$).

Учитывая сочетание нескольких возбудителей, мы оценили влияние количества видов высеянной микрофлоры на выживаемость детей с тяжелой БЛД. Все пациенты с положительным результатом высева были разделены на две группы: 1-я – 6 пациентов с высевом одного вида возбудителя, 2-я – 13 детей с высевом двух и более видов микроорганизмов. В 1-й группе выживаемость детей составила

$0,67 \pm 0,19$; во 2-й – $0,1 \pm 0,09$ (график 7). Летальность в 1-й группе – 22,22% (умерли двое, живы семеро); во 2-й – 84,62% (умерли 11, живы двое; $p = 0,0034$).

Достаточно часто у матерей в данной группе больных во время беременности обнаруживали ЦМВИ, гепатит С, ВИЧ и их сочетания. Учитывая этот факт, все дети были разделены на две группы: 1-я – 7 пациентов от матерей с ЦМВИ, гепатитом С, ВИЧ-инфекцией или их комбинацией; 2-я группа – 28 детей, рожденных от матерей с другой инфекцией или без нее. Летальность в 1-й группе – 100% (умерли 7, живы 0); во 2-й – 60,71% (умерли 17, живы 11). Различия в летальности между двумя группами были статистически значимы ($p = 0,0452$).

Анемия у детей с тяжелой БЛД. В нашем исследовании анемия наблюдалась у 61,1% новорожденных со сроком гестации 37–40 нед. и у 47,1% с гестационным возрастом 28–36 нед. Падение концентрации гемоглобина на 1–3-и сутки жизни чаще отмечалось у доношенных новорожденных. Аналогичная тенденция наблюдалась до 1-го мес. жизни. В дальнейшем низкие значения гемоглобина преобладали в группе недоношенных новорожденных (график 8). К 3-му мес. жизни у детей с гестационным возрастом 28–36 нед. чаще регистрировали анемию среднетяжелой и тяжелой степеней, а среди доношенных новорожденных – легкой степени. Более низкие значения эритроцитов наблюдались у недоношенных новорожденных на 3–7-е сутки жизни ($3,84 \pm 0,41$) по сравнению с доношенными ($4,1 \pm 0,75$). Ко 2-й неделе жизни низкие показатели количества эритроцитов преобладали в группе доношенных новорожденных ($3,56 \pm 0,58$ vs $4,3 \pm 1,2$). В дальнейшем, начиная с 1-го месяца жизни, уменьшение количества эритроци-

График 6

Выживаемость детей с БЛД в зависимости от наличия или отсутствия интерстициальной пневмонии (ИП)

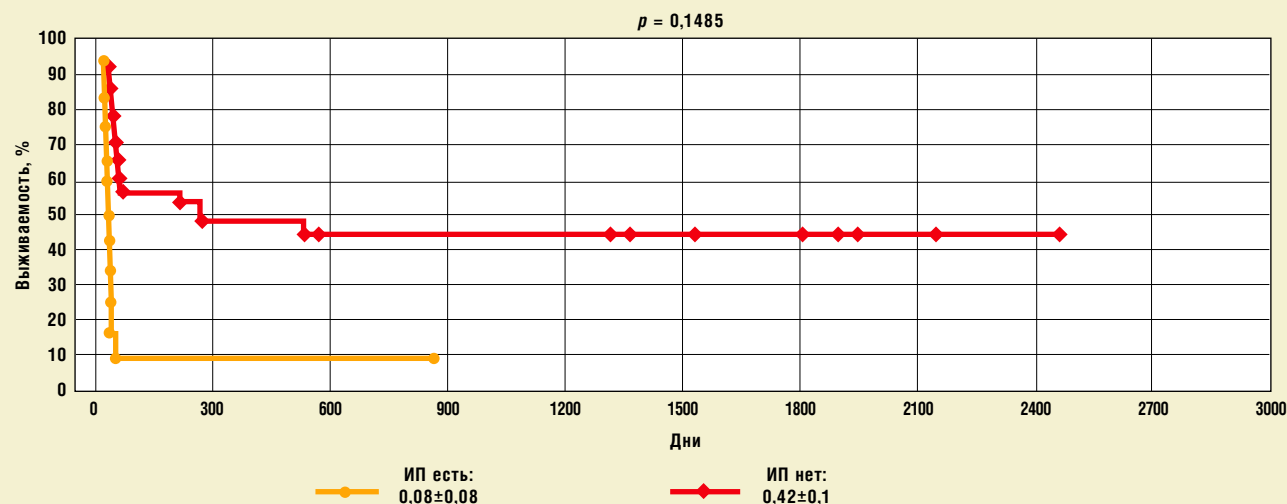


График 7

Выживаемость детей с тяжелой БЛД в зависимости от высева одного или двух и более видов микроорганизмов

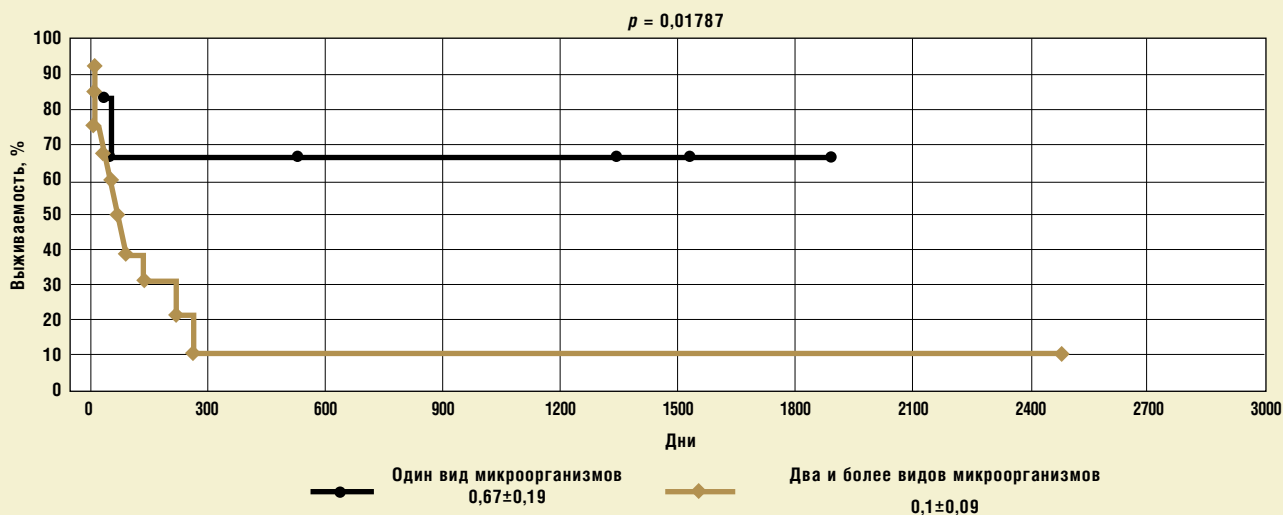


График 8

Динамика концентрации гемоглобина у детей с тяжелой БЛД в зависимости от гестационного возраста

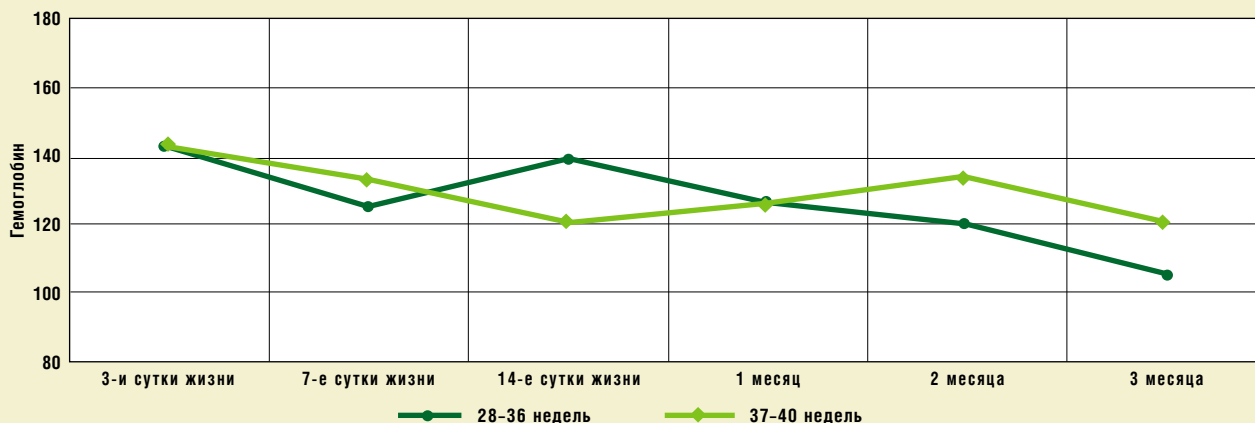
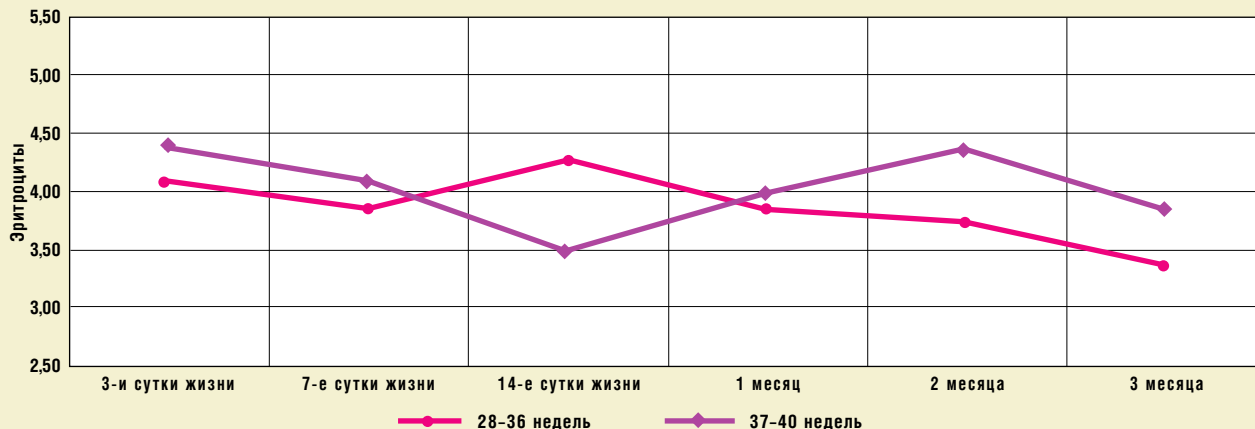


График 9

Динамика количества эритроцитов у детей с тяжелой БЛД в зависимости от гестационного возраста



тов чаще регистрировали у детей с гестационным возрастом 28–36 нед. ($3,34 \pm 0,76$ vs $3,88 \pm 0,59$) (график 9).

Легочная гипертензия и выживаемость детей с тяжелой БЛД. Величина отношения времени достижения пика пульс-доплеровской кривой с меткой, стоящей в токе крови выходного отдела правого желудочка, ко времени изгнания крови из правого желудочка АсТ/RVET (*Acceleration time/right ventricular ejection time*) как показатель давления в легочной артерии определялась у 34 пациентов. У 12 пациентов данный показатель был равен или менее 0,3, что соответствует уровню давления в легочной артерии, равному 40–50 мм рт. ст. У 19 детей была установлена нормальная величина АсТ/RVET (0,35), что соответствует давлению в легочной артерии, равному 20 мм рт. ст. У троих детей зафиксированы промежуточные значения этого показателя. Достоверно выше летальность оказалась в группе детей с АсТ/RVET $\leq 0,3$ (58,33% vs 4,55%; $p = 0,0004$). Выживаемость в группе детей с нормальным уровнем давления в легочной артерии статистически значимо была выше ($p < 0,05$) и составила 100%.

Влияние кортикостероидной терапии на отдаленные последствия БЛД. Большинство выживших новорожденных с БЛД имели существенные легочные осложнения: ателектазы, трахеобронхомаляцию, рецидивирующие респираторные инфекции и бронхообструктивный синдром. Катамнестические наблюдения проводили за 51 ребенком с тяжелой БЛД, из них 17 получали беклометазон в виде ингаляций, у 5 применяли сурфактантную терапию. Дети с БЛД и интерстициальным воспалением легочной ткани находились на противовоспалительной гормональной терапии дольше, чем пациенты без интерстици-

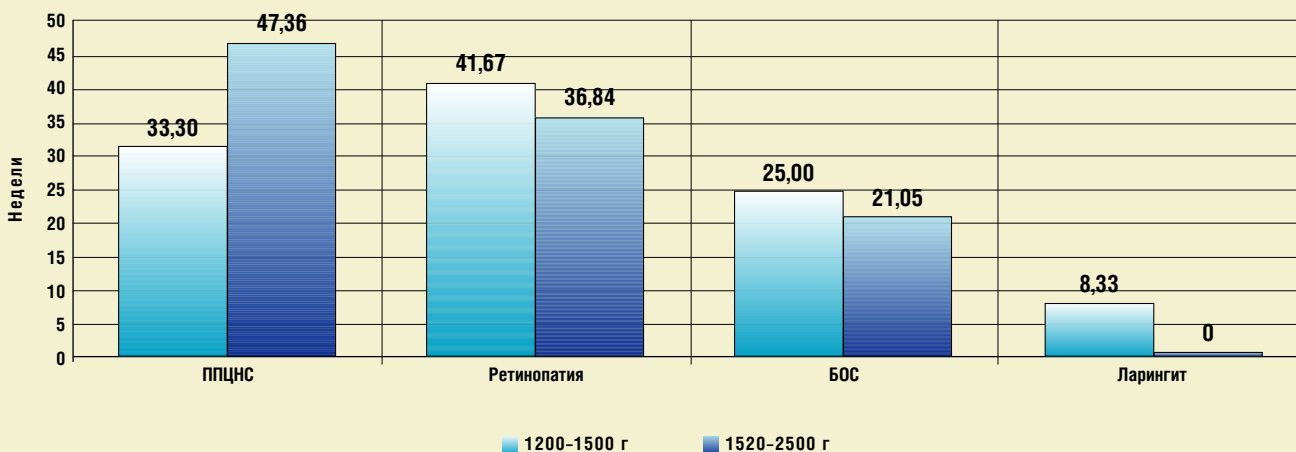
альной пневмонии. Длительная ИВЛ и кислородотерапия статистически значимо ($p = 0,04678$) способствовали в дальнейшем формированию бронхообструктивного синдрома, который по течению отличался от бронхиальной астмы и мог трактоваться как хроническое обструктивное поражение легких. Длительная вентиляция ($p = 0,04$) и продолжительная кислородотерапия ($p = 0,02$) способствовали формированию бронхообструктивного синдрома именно у детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Можно предположить, что воздействие повреждающих факторов на незрелые структуры легких более опасно в отношении развития различных осложнений.

В структуре осложнений (график 10) первое место занимало поражение центральной нервной системы, затем – ретинопатия недоношенных, бронхообструктивный синдром и ларингит. Применение ингаляционной кортикостероидной терапии у детей с массой при рождении менее 1500 г снижает риск развития легочных осложнений, но неблагоприятно влияет на неврологический исход (график 11), видимо, за счет склонности к отеку на фоне применения кортикостероидов.

Стоимость медикаментозной терапии детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией в условиях стационара. Средняя продолжительность госпитализации составила $54 \pm 50,3$ дня. В нашем исследовании длительность госпитализации не зависела от массы при рождении, гестационного возраста, концентрации кислорода в подаваемой смеси, оценки по шкале Апгар, задержки внутриутробного развития, респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, множественных пороков развития внутренних органов, аспирационной пневмонии как отдельно взятых факторов.

График 10

Структура осложнений тяжелой БЛД у детей в зависимости от массы тела при рождении (ППЦНС – постгипоксическое поражение центральной нервной системы, БОС – бронхообструктивный синдром)



Средние затраты на лечение, средняя стоимость лечения в месяц ребенка с тяжелой БЛД зависели от длительности нахождения ребенка на аппаратном дыхании и количества видов микрофлоры, высеянной из бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Средние затраты при первичной госпитализации на медикаментозную терапию ребенка с БЛД составили 53277 руб./2131,08 долл. (от 8993/ 359,72 до 198247/7929,88), что намного ниже затрат на лечение детей с БЛД в Турции (4345 долл.) [7] и США (26871 долл.) [8]. Стоимость медикаментозного лечения в день одного ребенка с тяжелой БЛД, по данным нашего исследования, составила 918,17 руб./36,73 долл., а по данным исследователей в Турции – 250 долл.,

в США – 2006 долл. Вероятно, такое различие в затратах связано с недостаточным финансированием здравоохранения в России, нечастым применением сурфактанта, низким доходом на душу населения, что значительно снижает выживаемость детей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выживаемость детей с тяжелой БЛД зависит от наличия сопутствующей патологии и заметно снижается при развитии анемии, ЛГ и формировании интерстициального воспаления легочной ткани (график 12).

График 11

Частота развития бронхообструктивного синдрома и неврологических осложнений у детей с тяжелой БЛД и массой при рождении менее 1500 граммов в зависимости от применения беклометазона (БОС – бронхообструктивный синдром; ЦНС – центральная нервная система)

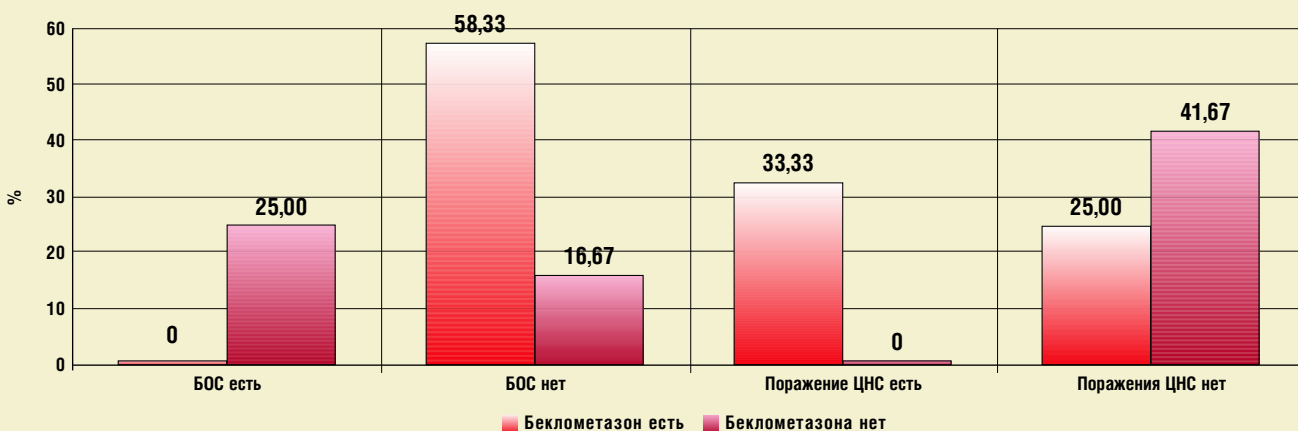
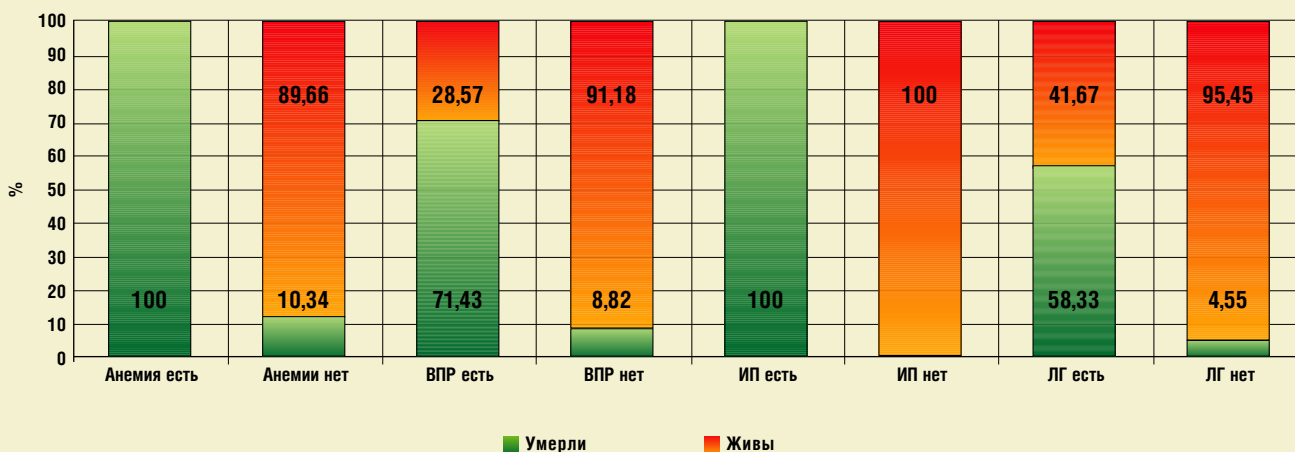


График 12

Летальность детей с тяжелой БЛД в зависимости от сопутствующей патологии (ВПР – врожденный порок развития; ИП – интерстициальная пневмония; ЛГ – легочная гипертензия)



Среди факторов, способствующих развитию БЛД, можно выделить неуправляемые и управляемые. К неуправляемым мы отнесли низкую массу тела при рождении, пороки развития, к управляемым факторам – режим искусственной вентиляции и концентрацию кислорода в ингалируемой смеси. С одной стороны, при дыхательной недостаточности возникает необходимость в искусственной вентиляции легких с повышенным содержанием кислорода, с другой – эти же факторы могут способствовать развитию БЛД и усугублять ее течение [9, 10].

В нашей выборке дети, получавшие кислород в различной концентрации, равномерно распределились вне зависимости от пола, массы тела при рождении, наличия или отсутствия порока развития. Следовательно, концентрация кислорода не зависела от указанных факторов и оказалась регулируемым фактором, существенно сказывающимся на выживании детей. При одних и тех же условиях выживаемость детей, получавших ингаляции кислородом в концентрации 60–79%, оказалась статистически значимо выше, чем при концентрации кислорода в ингалируемой смеси, равной 80% и более. Известно, что ингаляция кислородом высокой концентрации вызывает гибель альвеолярного эндотелия и эндотелия альвеолярных капилляров, что создает условия для капиллярной дисплазии, подавления альвеоляризации, развития фиброза и ЛГ [11–13]. При воздействии повреждающих факторов на незрелые легкие происходит воспаление интерстициальной ткани легких, приводящее к хронизации процесса, формированию фиброза, развитию хронической интерстициальной болезни легких [14]. Воспаление интерстициальной ткани легкого с последующим фиброзом ведет к уменьшению количества альвеол и прекращению их дальнейшего образования, что усугубляет течение БЛД и приводит к летальному исходу. Кроме того, незрелость системы сурфактанта легких недоношенных новорожденных не обеспечивает должной антимикробной защиты, способствуя проникновению бактериальных агентов в легкие, запуская воспалительный процесс. Как выяснилось, именно у маловесных новорожденных, а также незрелых (по гестационному возрасту) с тяжелой БЛД чаще развивается интерстициальная пневмония, что усугубляет прогноз и заметно снижает выживаемость. Низкая масса тела и недоношенность оказались, по нашему мнению, независимыми факторами, которые влияют при изолированном действии. Прочие факторы (инфекция матери и плода, длительность искусственной вентиляции легких и сроки ее начала) при изолированном рассмотрении не оказывают существенного влияния. Видимо, в какой-то мере это объясняется тем, что данные факторы управляемы: например, инфекция, лечение которой хорошо разработа-

но. Хотя, безусловно, при сочетанном действии на фоне незрелости, малой массы тела они оказывают отрицательное влияние. Выживаемость детей с тяжелой БЛД при наличии инфекционного процесса, особенно при колонизации дыхательных путей несколькими микроорганизмами, заметно снижается.

Многочисленные исследования показали, что колонизация дыхательных путей новорожденных такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis* [15], *Ureaplasma urealyticum* [16], *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирус, и их комбинация, ассоциируется с высоким риском развития БЛД. Указанные возбудители могут вызывать хориоамнионит, а также легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацию сурфактанта). В наших наблюдениях антенатальная инфекция и наличие у матери *C. trachomatis*, или *M. hominis*, или *Ur. urealyticum*, или их комбинации как отдельно взятые факторы не влияли на выживаемость детей с тяжелой БЛД. В литературе роль этой инфекции также трактуется неоднозначно. Многими авторами показано ее значение в развитии БЛД, но при анализе больших выборок роль этой инфекции выглядит менее значимой [17]. В то же время наличие у матерей во время беременности цитомегаловирусной инфекции, или гепатита С, или вируса иммунодефицита человека, или их сочетания приводит к увеличению смертности пациентов с тяжелой БЛД. Пре- и постнатальные инфекции, вероятно, могут стимулировать инициальную пульмональную воспалительную реакцию, которая через другие повреждающие факторы, такие как искусственная вентиляция и образование свободных радикалов, трансформируется в хронический воспалительный процесс [18].

Анемия у детей с БЛД требует отдельного обсуждения. Новорожденные с низкой массой при рождении, задержкой внутриутробного развития плода продуцируют низкое количество эритропоэтина в ответ на гипоксию. Свободные радикалы кислорода при проведении ИВЛ, незрелая антиоксидантная система приводят к нарушениям матричной и барьерной функции мембран эритроцитов, их гемолизу, способствуя развитию анемии [19]. Недостаточную эффективность гемотрансфузий можно объяснить низкой концентрацией собственного эритропоэтина, не обеспечивающего стабильную концентрацию гемоглобина. Возможно, альтернативное лечение анемии – использование рекомбинантного эритропоэтина [20]. Анемия у детей с БЛД имеет, безусловно, сложный генез. Это может быть железодефицитная анемия, анемия недоношенных, анемия при хроническом заболевании, но поскольку мы проводили ретроспективное исследование, определить причины синдрома анемии оказалось невозможно. Это

предстоит сделать в будущих исследованиях. Но мы считаем, что результаты нашей работы обосновывают необходимость неотложных мер при выявлении анемии у детей с БЛД. Наличие анемии в 1-й месяц жизни преимущественно у доношенных новорожденных создает, как нам кажется, благоприятные условия для формирования БЛД. В условиях недостаточной транспортной системы кислорода для поддержания адекватного уровня оксигенации крови при проведении ИВЛ у этих детей использовали высокие концентрации кислорода – это один из определяющих факторов формирования БЛД.

Стоимость лечения детей с БЛД в России значительно ниже, чем в зарубежных странах. Затраты на лечение этих детей заметно повышаются при присоединении комбинированной госпитальной флоры и наличии пороков развития мочевыделительной системы.

Неотъемлемая часть комплексного лечения БЛД – гормональная терапия, улучшающая дыхательную механику [21]. Применение системных препаратов, а в дальнейшем, при выписке ребенка из стационара, – ингаляционных кортикостероидов уменьшает риск развития бронхообструктивного синдрома. Однако сведения о возможных неблагоприятных неврологических исходах стимулируют планирование дальнейших исследований.

Литература

- Health Newsflash Bronchopulmonary dysplasia 2005; http://www.healthnewsflash.com/conditions/bronchopulmonary_dysplasia.php#intro.
- Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия у детей // Педиатрия, 2004, №1, с. 91–94.
- Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей // Дисс.... к.м.н., М., 2004, с. 14–23.
- Hagood J. Children's interstitial lung disease. eMedicine, Last Updated 16 January 2008; <http://www.emedicine.com/ped/topic1950.htm>
- Jobe A., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Medicine 2001; 163 (7): 1723–9.
- Bancalari E., Claure N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003; 8: 63–71.
- Akman U., Cebeci D., Özek E. Effects of perinatal factors on the duration and cost of hospitalisation for preterm infants in a neonatal intensive care unit in Istanbul. Turk J Med Sci 2002; 32: 159–63.
- Jijon C., Jijon L. Perinatal predictors of duration and cost of hospitalisation for premature infants. Clin Pediatr 1995; 34: 79–85.
- Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии // Пульмонология, 2002, № 1, с. 28–32.
- Thomas W., Speer C. Bronchopulmonale dysplasie fruehgeborener: epidemiologie, pathogenese und therapie. Monatsschrift Kinderheilkunde 2005; 153: 211–9.
- Coalson J. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland R., Coalson J., editors. Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 85–124.
- Albertine K., Jones G., Starcher B., et al. Chronic lung injury in preterm lambs. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 945–58.
- Saugstad O. Resuscitation of Newborn Infants with room air or oxygen. Seminars in Neonatology 2001; 6: 233–9.
- Yoon B., Romero R. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstetric and Gynecol 1999; 181: 773–9.
- Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорожденных детей, диагностика и лечение // Вопросы современной педиатрии, 2003, № 3, с. 88–91.
- Cassell G., Waites K., Crouse D. Association of Ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. Lancet 1988; 2: 240–50.
- Scheltonka R., Katz B., Whites K., et al. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. Pediatr Infect Dis 2005; 24: 1033–9.
- Jobe A., Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. Respir Res 2001; 2: 27–32.
- Дегтярев Д.Н., Курмашева Н.А., Володин Н.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей. Лекции каф. неонатологии ФУВ РГМУ. – М., 1997.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. – М., 2003, 568 с.
- Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых 3 лет жизни // Российский педиатрический журнал, 2008, № 4, с. 10–16.