

© ДЕМЕНТЬЕВА Г.М., 2002

УДК 616.24-053.31

Г.М.Дементьева

## ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В НЕОНАТОЛОГИИ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Болезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и во многом определяют показатели младенческой смертности.

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения, проведенные у нас в стране и за рубежом, показали, что патология легких у детей в неонатальном периоде характеризуется своеобразием нозологических форм, которые не встречаются у детей старшего возраста и развитие которых связано с нарушением адаптации ребенка к внеутробной жизни.

Особенности патологии бронхолегочной системы в периоде новорожденности связаны прежде всего с тем, что в этом периоде, как ни в каком другом, наблюдается тесная связь формирования патологии у ребенка с состоянием здоровья матери, течением у нее беременности и родов. Острые и хронические соматические и инфекционно-воспалительные заболевания, эндокринная патология у матери, осложненное течение беременности и родов создают угрозу рождения ребенка недоношенным, с признаками морфофункциональной незрелости, возникновения внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, внутриутробного инфицирования и инфекции.

Известно, что неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка, когда происходит серьезная перестройка его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, к внеутробной жизни. Нарушения в становлении этих жизненно важных систем реализуются в такую патологию, как респираторный дистресс-синдром (РДС), синдром аспирации мекония, задержка элиминации фетальной легочной жидкости, интерстициальная эмфизема. С периодом новорожденности связана и такая патология легких, как бронхолегочная дисплазия, формирующаяся преимущественно у недоношенных детей, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), имеющая хроническое течение.

В неонатальном периоде проявляются и требуют неотложных мероприятий некоторые пороки разви-

тия органов дыхания, например, атрезия хоан, трахеопищеводные свищи, диафрагмальная грыжа.

Такие заболевания бронхолегочной системы, как пневмония, острые респираторные вирусные инфекции, у новорожденных имеют определенные особенности течения, обусловленные анатомофизиологическими характеристиками организма и преморбидным состоянием, связанным с воздействием неблагоприятных факторов в периоде внутриутробного развития.

Своеобразие патологии бронхолегочной системы у новорожденных определяет особенности терапии этих заболеваний, а также систему организации медицинской помощи на всех этапах: в родильном стационаре, отделениях патологии детских больниц и детской поликлинике.

Все сказанное позволяет рассматривать заболевания бронхолегочной системы у новорожденных в их совокупности как самостоятельный раздел пульмонологии детского возраста, а именно раздел пульмонологии новорожденных.

Работами акад. Ю.Ф.Домбровской, профессоров К.А.Сотниковой, Р.А.Мальшевой, Н.И.Пузыревой, Е.Ч.Новиковой, Л.Е.Пробатовой и других были заложены основы отечественной пульмонологии новорожденных.

Проблема легочной патологии у новорожденных, в том числе недоношенных детей, была и остается одним из основных научных направлений отдела физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. Проф. К.А.Сотниковой и сотрудниками отдела выполнены работы, касающиеся различных вопросов внутриутробных и постнатальных пневмоний, острых вирусных респираторных инфекций у новорожденных, особенностей патогенеза, клиники, интенсивной терапии этих заболеваний. В монографии К.А.Сотниковой и Н.А.Панова [1] впервые в отечественной литературе были обобщены представления о неинфекционной патологии легких у новорожденных, первичных ателектазах, отечно-геморрагическом легочном синдроме, гиалиновых мембранах, которые наблюдаются преимущественно у недоношенных детей в первые часы

и дни жизни и проявляются клинически в виде синдрома дыхательных расстройств [1]. Эти патологические состояния в отличие от пневмоний были обозначены как пневмопатии. *К.А.Сотниковой* было обращено внимание на то, что понятие "синдром дыхательных расстройств" является обобщенным и нуждается в расшифровке.

Дальнейшие исследования клиницистов, морфологов, биохимиков и других специалистов позволили выделить из большой группы состояний, проявляющихся острой дыхательной недостаточностью с первых часов жизни, отдельные нозологические формы в зависимости от известных этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинико-рентгенологических проявлений. Диагноз "пневмопатия" следует считать в настоящее время устаревшим.

Результаты научных исследований позволили изменить представление о РДС, во-первых, как о патологии, связанной только с формированием гиалиновых мембран в легких (гипотезы 50–60-х годов) и, во-вторых, как о патологии, причинами которой являются многие патологические состояния, в том числе и не связанные с легкими, такие как врожденные пороки сердца, внутричерепная родовая травма и др. (гипотезы 60–70-х годов).

Вслед за первыми исследованиями *М.Е.Аvery* и *Н.Мead* (1959), обнаружившими недостаточность сурфактанта в гомогенатах легких новорожденных, умерших от синдрома дыхательных расстройств, во многих исследованиях, в том числе проведенных в нашем институте, была подтверждена связь между дефицитом сурфактанта и клиническими, рентгенологическими, морфологическими проявлениями острой дыхательной недостаточности у глубоко недоношенных детей.

В частности, в работах, проведенных в нашем институте *Н.В.Пуховской*, *Л.М.Кушниренко*, *И.И.Рюминой* [2–4], была установлена четкая обратная зависимость частоты развития РДС от гестационного возраста и степени зрелости ребенка, выявлены биохимические признаки недостаточности сурфактанта легких (уменьшение содержания поверхностно-активных фосфолипидов в амниотической жидкости, желудочных и фарингеальных аспиратах у недоношенных детей с РДС). Электронно-микроскопические исследования лаважной легочной жидкости, а также препаратов легких у умерших детей, проведенные *Н.В.Клейменовой*, документировали морфологические признаки недостаточности сурфактанта: уменьшение количества осмиофильных пластинчатых телец в альвеолоцитах 2-го типа, появление в просвете альвеол измененных пластинчатых телец с утолщенными мембранами и участками гомогенизации внутренней структуры, грубоволокнистое строение тубулярного миелина.

Это позволило утвердить существование в неонатальной пульмонологии самостоятельной нозологии — идиопатического РДС, патогенетическую

основу которого составляет первичная недостаточность (дефицит) сурфактанта.

Проблема РДС остается актуальной и в настоящее время.

Это определяется тем, что, несмотря на существенные достижения в решении вопросов этиологии и патогенеза этой патологии, заболеваемость остается на достаточно высоком уровне, а по мере улучшения выхаживания детей с экстремально низкой массой тела она увеличивается. Так, если в 1991 г. она составляла на 10 000 родившихся живыми 144,1, то в 1996 г. — 197,6 [5].

Установление роли дефицита сурфактанта и морфофункциональной незрелости системы дыхания в этиологии РДС послужило основанием для разработки нового направления в лечении этой патологии, которое и сегодня является одним из наиболее перспективных. Внедрение в практику терапии экзогенных сурфактантов существенно улучшило выживание детей с РДС, способствовало снижению летальности, уменьшению тяжести заболевания, частоты осложнений; позволило проводить ИВЛ в щадящих режимах и уменьшить ее длительность [6]. Проведенные исследования в нашей стране в 3 клиниках показали, что применение искусственного сурфактанта (экзосурф-неонатал) у 102 недоношенных детей с РДС позволило снизить летальность в первые 7 дней жизни с 48 до 19%, а к 28-му дню с 58 до 27%, уменьшить частоту баротравмы с 44 до 17%; отмечена также тенденция к уменьшению частоты бронхолегочной дисплазии с 8 до 6% [7]. Важным достижением является создание отечественных препаратов сурфактанта [8,9], эффективность которых не уступает зарубежным.

Однако применение экзогенных сурфактантов как с профилактической, так и лечебной целью не полностью оправдало возлагавшиеся на них надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [10]. Дальнейшая разработка этого направления представляется перспективной не только в плане создания и совершенствования препаратов сурфактанта, обработки доз и сроков введения, но и продолжения работ по изучению структуры и свойств самого сурфактанта, о котором известно многое, но еще далеко не все. Большого внимания заслуживает изучение процессов развития системы сурфактанта, функций его многочисленных компонентов, механизмов регуляции метаболизма. Особый интерес представляет исследование белкового компонента сурфактанта, трех групп его апопротеинов, их функций и механизмов регуляции синтеза. Имеются сведения, что они осуществляют динамическую функцию, ускоряя адсорбцию фосфолипидов сурфактанта в поверхностно-активной жидкой альвеолярной пленке. Установлено, что гены, кодирующие эти протеины, экспрессируются в разные сроки внутриутробного развития, что влияет на состав сурфактанта у детей разного гестационного возраста. Имеющиеся

сообщения о рефрактерном к терапии РДС у доношенного ребенка, обусловленном дефицитом апопротеина В сурфактанта, позволяет предположить важную роль этого и других белков сурфактанта в генезе РДС [11].

В то же время можно полагать, что респираторные нарушения при РДС являются результатом не только дефицита сурфактанта, но и незрелости других элементов бронхолегочной системы: воздухоносных путей, альвеол, клиренса жидкости, функции эпителиального и эндотелиального барьеров. Доказано, что незрелость этих структур имеет важное значение при таких осложнениях РДС, как интерстициальная эмфизема и отек легких [12].

Несомненны достижения в лечении РДС, связанные с использованием ИВЛ. Адекватная искусственная вентиляция позволяет обеспечивать достаточный газообмен у новорожденных с патологией легких, избежать гипоксических повреждений жизненно важных органов и предотвращает нарушения в становлении иммунной и эндокринной систем, обеспечивающих адаптацию организма к внеутробной жизни. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что при рано начатой ИВЛ у недоношенных детей с РДС не наблюдалось нарушений в состоянии гормонального профиля со стороны тиреоидной системы, уровня кортизола в крови и показателей иммунного и интерферонового статуса, которые отмечались при запаздывании и неадекватной ИВЛ [13].

Внедрение новых технологий лечения позволило снизить летальность от РДС с 19,3% в 1991 г. до 12,4% в 1998 г. [5].

Однако, начиная с конца 70-х годов, обращает на себя внимание увеличение осложненных форм РДС, связанных с развитием пневмонии, гнойного трахеобронхита, баротравмы в виде интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса, а также хронической формы бронхолегочной патологии — бронхолегочной дисплазии, которые являются важными причинами летальности среди этих детей [4].

Работами, выполненными в нашей клинике, было установлено, что частота пневмоний у детей с СДР, находившихся на ИВЛ, увеличилась вдвое по сравнению с периодом, когда ИВЛ в лечении не применялась [13], что позволило рассматривать эти заболевания как “вентиляторассоциированные” пневмонии.

Одним из разрабатываемых в настоящее время направлений по устранению этих осложнений являются совершенствование существующих методов ИВЛ и поиск альтернативных путей улучшения газообмена у детей с РДС. Полученные у взрослых больных с легочной патологией и в эксперименте на животных результаты по эффективности жидкостной вентиляции с использованием перфторуглеродных растворов (перфллуброн, перфлуорокарбон) послужили толчком к адаптации этого метода вентиляции у недоношенных детей с РДС [14]. Перфторуглеродные жидкости имеют низкое поверхностное натяжение (14–18 дин/см),

и при атмосферном давлении в них растворяется большое количество кислорода. Замена газа на перфторуглеродную жидкость в функциональном остаточном объеме легких ведет к снижению поверхностного натяжения в сурфактантдефицитных легких и способствует поддержанию альвеол в расправленном состоянии. В отдельных сообщениях о применении жидкостной вентиляции в клинической практике за рубежом показано, что она может быть успешной у недоношенных детей с тяжелым РДС и мекониальной аспирацией, сопровождающейся персистирующей легочной гипертензией [15–17]. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые могли бы ответить на пока еще существующие вопросы относительно применения данного способа вентиляции: это и выбор адекватных, хорошо отработанных методик жидкостной вентиляции для недоношенных детей, и использование оптимальных растворов для конкретных клинических ситуаций, и оценка метаболизма применяемых в растворах субстанций в организме ребенка, и анализ отдаленных результатов.

Безусловно, требуют дальнейших разработок и методы антенатальной профилактики РДС. Внедрение в клиническую практику антенатальной профилактики с использованием глюкокортикоидных гормонов позволяет почти в 2 раза снизить частоту развития РДС у недоношенных детей, однако ограниченные показания и возникающие иногда осложнения снижают возможности данного метода.

Важным результатом научных исследований в области неонатальной пульмонологии является раскрытие патогенетических механизмов, лежащих в основе мекониальной аспирации. Следует отметить, что проблема мекониальной аспирации заслуживает самого пристального внимания. Хотя по данным акушерских стационаров мекониальная аспирация составляет небольшую долю (1–2,5%), но среди новорожденных, поступающих в отделения реанимации по поводу острой дыхательной недостаточности, частота мекониальной аспирации составляет 23–48% [18]. Исследования отечественных и зарубежных клиницистов доказали, что эту патологию следует отличать от РДС, так как это самостоятельная нозология, свойственная в основном доношенным детям. Было доказано, что важную роль в патогенезе нарушений, возникающих при синдроме массивной аспирации мекония, играет обструкция глубоких дыхательных путей, появление ателектазов, “воздушных ловушек” и фокальной эмфиземы с развитием легочной гипертензии с веноартериальным шунтированием крови (через открытые в этом возрасте коммуникации артериальный проток и овальное окно), объем которого, по данным *В.М. Михельсона* (1997), достигает 57% и сопровождается рефракторной гипоксемией [19,20]. Летальность при тяжелых формах мекониальной аспирации составляет 50% [21–23].

Патофизиологические механизмы развития легочной гипертензии у таких детей являются предметом

пристального внимания не только клиницистов, но и биохимиков, патофизиологов, морфологов. В настоящее время привлекают внимание результаты исследования иммунореактивного эндотелина-1 (*ir ET-1*), уровень которого в крови у новорожденных с мекониальной аспирацией оказался очень высоким. Известно, что ET-1 обладает выраженным сосудосуживающим действием. Предполагают, что он играет важную роль в развитии легочной гипертензии и гиперреактивности легочных сосудов у детей с мекониальной аспирацией [24,25].

В последние годы учеными обращается внимание на нарушение механизма продукции оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов легких в реализации легочной гипертензии у новорожденных и прежде всего при мекониальной аспирации. Исследованиями физиологов и биохимиков было показано, что в обычных условиях в эндотелиальных клетках легочных сосудов при превращении L-аргинина в L-цируллин при участии фермента NO-синтазы образуется оксид азота, который быстро проникает через эндотелиальный клеточный барьер в нижележащие слои гладких мышц, где стимулирует образование циклического гуанозин-3,5-монофосфата (GMP), который в свою очередь влияет на тонус гладких мышц, способствуя их дилатации. Полагают, что возможные нарушения на разных этапах этого процесса могут участвовать в реализации легочной гипертензии у новорожденных, также как и при различной сосудистой патологии у взрослых.

Сложность лечения детей с мекониальной аспирацией в большинстве случаев определяется именно наличием стойкой легочной гипертензии. Предложенные в последние годы методы лечения с использованием селективных вазодилататоров (талазолин, нитропруссид натрия и др.), ощелачивающей терапии, применение высокочастотной, в том числе осцилляторной вентиляции, не всегда оказываются эффективными. Разработка метода экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных и внедрение его в практику позволили, по данным американских исследователей, проведенных в 104 центрах реанимации, увеличить выживаемость таких детей до 81% [26].

В настоящее время представляется перспективным использование ингаляции оксида азота в качестве вазодилатора легочных сосудов. Исследования у взрослых с легочной гипертензией и в эксперименте на животных показали, что ингаляции оксида азота вызывают селективную дилатацию легочных сосудов. Это послужило основанием для использования этого метода лечения у новорожденных. Было показано, что ингаляции оксида азота сопровождались улучшением оксигенации крови у детей с мекониальной аспирацией, сопровождавшейся легочной гипертензией, и с бронхолегочной дисплазией [27,28]. Однако этот метод требует дальнейшего изучения в отношении необходимых и эффективных доз ингали-

руемого газа, значения транзитного повышения уровня метгемоглобина при ингаляциях оксида азота. Необходимы также проспективные наблюдения за такими детьми.

Проблема пневмоний остается одной из важных в неонатальной пульмонологии. Заслуживают особого внимания внутриутробные пневмонии, возникновение которых тесно связано с состоянием здоровья матери, течением беременности и родов. Острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, особенно урогенитальных путей, кровотечения во время беременности, наложение швов на шейку матки, преждевременное отхождение околоплодных вод, лихорадка в родах, хориоамнионит являются непосредственными факторами риска развития внутриутробной пневмонии. Исследования показали важную роль в этиологии этих пневмоний таких микроорганизмов, находящихся в родовых путях матери, как стрептококк группы В, мико- и уреоплазмы, хламидии, листерии, что определяет и рекомендации по антибактериальной терапии в таких случаях [29].

Относительно новым аспектом проблемы пневмоний у новорожденных являются в настоящее время так называемые вентиляторассоциированные пневмонии, которые развиваются у новорожденных, находящихся на продленной ИВЛ. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что частота этих пневмоний составляет от 13 до 85% и зависит от массы тела ребенка при рождении, гестационного возраста, характера патологии, по поводу которой проводится ИВЛ, длительности и режимов последней [13,30]. Наиболее часто они развиваются у глубоко недоношенных детей с РДС. В большинстве случаев эти пневмонии являются нозокомиальными и вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов. В их этиологической структуре превалирует грамотрицательная флора (клебсиелла, синегнойная и кишечная палочки и др.), в большинстве случаев в сочетании с коагулазонегативным эпидермальным стафилококком, мико- и уреоплазмами, грибами и анаэробами.

Особенности патогенеза этих пневмоний определяются тем, что в условиях ИВЛ с повышенными концентрациями кислорода значительно возрастает опасность токсического воздействия кислорода на ткань легкого вследствие активации свободнорадикального окисления.

Исследования, проведенные в нашей клинике *И.И.Рюминой* (1996), показали, что появлению клинических симптомов пневмонии у этих детей предшествует увеличение таких продуктов перекисного окисления липидов, как основания Шиффа, диеновые конъюгаты и малоновый диальдегит, в трахеобронхиальных аспиратах и плазме крови [4].

Исследования зарубежных и отечественных авторов указывают также на возрастанием уровня провоспалительных медиаторов — интерлейкина-6 и 8, фактора некроза опухолей в трахеобронхиальных

аспиратах и крови у новорожденных, находившихся на ИВЛ по поводу РДС. У этих детей развивалась тяжелая пневмония и бронхолегочная дисплазия [31]. Процесс нередко протекает по схеме РДС-ИВЛ-пневмония-бронхолегочная дисплазия. Проблема бронхолегочной дисплазии (БЛД) привлекает внимание, начиная с 80-х годов, однако в литературе ей уделялось недостаточно внимания. Сейчас стали широко публиковаться работы, касающиеся этой патологии.

БЛД внесена в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятую на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве в 1996 г. [32].

В настоящее время доказано, что в основе этой патологии лежит развитие интерстициального и внутриальвеолярного фиброза легких и фокальной эмфиземы.

На международных симпозиумах по педиатрической пульмонологии среди пульмонологических проблем у новорожденных БЛД занимает одно из ведущих мест, что указывает на актуальность этой проблемы. Наши исследования, проведенные в сотрудничестве с другими отделами института, начиная с 1992 г., позволили сформулировать следующие положения, касающиеся этой патологии.

Частота БЛД варьирует в зависимости от гестационного возраста, массы тела и методов респираторной поддержки, применяемой у детей.

Безусловно, наиболее убедительными являются морфологические данные. Наши исследования, проведенные совместно с морфологами (*А.С.Еремеева, Н.В.Клейменова*) у 96 недоношенных детей с РДС, находившихся на ИВЛ и умерших в неонатальном периоде, установили (по данным световой и электронной микроскопии) наличие фиброзных изменений различной степени у 13% детей. Обращало на себя внимание, что начальные проявления в виде отдельных очажков фиброза обнаруживались у некоторых детей уже в возрасте 8–10 дней жизни.

Имеются сообщения о более высокой частоте этой патологии у умерших в неонатальном периоде детей. Так, по данным *А.В.Богдановой и соавт.*, она составила 60% [33]. Этиология БЛД у новорожденных до настоящего времени остается недостаточно изученной. В настоящее время имеется уже много исследований, подтвердивших многофакторную природу заболевания. Причем выделяемые факторы риска взаимосвязаны и повреждающее действие одного зависит от наличия другого. Установлена ведущая роль сочетания незрелости легочной ткани и воздействия на нее ИВЛ с повышенными концентрациями кислорода.

По-видимому, значение глубокой, скорее всего патологической, незрелости легких и организма в целом наиболее велико и это подтверждается тем, что у детей, родившихся с массой тела до 750 г, отмечена самая высокая частота БЛД — 70% [34]. Можно полагать, что как анатомическая, так и био-

химическая незрелость легочных структур создают предпосылки для повреждающего действия кислорода при ИВЛ. Прежде всего это касается сниженного уровня ферментов и внеклеточных субстанций антиоксидантной защиты у таких детей (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, витамина Е, церуллоплазмина, селена, цинка и др.). Экспериментальные исследования, проведенные в США, показали, что наиболее ответственными за повреждение легких в таких ситуациях являются супероксидный анион и гидроксильный радикал [35]. Недавние исследования, проведенные у недоношенных детей, показали перспективность интратрахеального применения рекомбинантной супероксиддисмутазы для профилактики БЛД [36].

Доказана важная роль воспаления в патогенезе БЛД, вызванного токсическими радикалами кислорода, баротравмой в процессе ИВЛ, нередко в сочетании с бактериальным воздействием. Наличие стойкого воспаления подтверждается обнаружением высокого уровня провоспалительных цитокинов у таких детей. Высокий уровень интерлейкинов-1 $\beta$ , 6 и 8, фактора некроза опухолей  $\alpha$  в трахеобронхиальных аспириатах у недоношенных детей с РДС, находившихся на ИВЛ, четко коррелировал с развитием БЛД [31,38,37].

Исследования, проведенные в нашей клинике *М.В.Кушнарева* (2000), позволили подтвердить гипотезу о важной роли дисбаланса в состоянии эластазо-ингибиторной системы легких в формировании БЛД. У недоношенных детей с РДС и исходом в БЛД активность нейтрофильной эластазы трахеобронхиальных аспириатов в 2 раза превышала, а антитриптическая активность была в 5 раз ниже аналогичных показателей у детей без БЛД на всем протяжении болезни. Известно, что эластазы различного происхождения (нейтрофильная, макрофагальная, бактериальная) участвуют в деструкции альвеолярной системы легких, разрушают клеточный белок эластин и способствуют развитию внутриальвеолярного и интерстициального фиброза, нарушению роста и формированию легочной ткани у недоношенных детей.

Наблюдаемое у детей с БЛД повышенное содержание фибронектина и инсулинзависимого фактора I способствуют, как считают, миграции фибробластов в интерстиций, а это в свою очередь ведет к увеличению продукции коллагена. Но не только к увеличению, но и к изменению соотношения отдельных типов коллагена. Исследования *С.Т.Шоemaker* [39] установили превалирование коллагена I-го типа при развитии фиброзных изменений в легких.

Наличие бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД определило и направление исследований по изучению роли активных метаболитов арахидоновой кислоты. Исследования показали увеличение содержания 5,15-гексоэикотетраеновых кислот, лейкотриенов В<sub>4</sub>, Д<sub>4</sub> в трахеобронхиальных аспириатах и моче у детей с РДС с исходом в БЛД [4,41]. В работе

*D. Davidson* [41] было показано, что уровень лейкотриена E4 в моче у детей с очень низкой массой тела и БЛД был повышен в 10 раз по сравнению с контролем и достигал уровня у взрослых, больных бронхиальной астмой. Эти данные указывают на то, что в патогенезе БЛД задействованы механизмы, свойственные патологическим состояниям в более старшем возрасте. Иными словами, проблема БЛД тесно сопрягается с проблемами интерстициальных заболеваний, которые являются предметом интереса общей пульмонологии.

Остается еще много нерешенных вопросов относительно диагностики этой патологии. В настоящее время она основывается на данных анамнеза (очень низкая масса тела при рождении, продленная ИВЛ с первых часов жизни по поводу дыхательной недостаточности), клинических симптомах — длительная оксигенотерапия (более 28 дней), наличие бронхообструктивного синдрома, изменения на рентгенограммах легких в виде стойких участков понижения пневматизации, чередующихся с зонами повышенной прозрачности или в более тяжелых случаях наличие грубого кружевоподобного бронхосудистого рисунка. Однако эти признаки позволяют только заподозрить заболевание, но не являются абсолютными и не позволяют установить степень повреждения. Необходимы объективные информативные функциональные и, возможно, биохимические критерии.

Высокая летальность при БЛД определяет необходимость разработки эффективной ее профилактики и терапии. Безусловно, исходя из знаний о факторах риска, профилактические мероприятия направлены на стимуляцию созревания легких плода в антенатальном периоде (назначение глюкокортикоидных гормонов беременной при угрозе преждевременных родов), совершенствование методов ИВЛ у глубоко-незрелых детей (использование высокочастотной осцилляционной вентиляции), защите легочной ткани от возможного повреждения (применение препаратов экзогенного сурфактанта, антиоксидантов).

В лечении таких детей доказана важная роль активного воздействия на процессы воспаления путем назначения антибиотиков широкого спектра действия, внутривенных иммуноглобулинов, препаратов, воздействующих на протеазы, уровень которых значительно увеличен при БЛД. В настоящее время с этой целью изучается эффективность рекомбинантных ингибиторов протеаз [42]. Важное значение имеет обеспечение достаточного калоража питания (не менее 140 ккал/кг), учитывая потребности растущего организма недоношенного ребенка и необходимость формирования компенсаторных механизмов.

Новой тактикой в лечении обструктивного синдрома у новорожденных с бронхолегочной дисплазией является небулайзерная терапия с использованием  $\beta$ -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов.

БЛД у новорожденных является серьезной проблемой, значение которой выходит за рамки неона-

тологии, так как у 16–20% детей, выписанных из отделений для недоношенных, сохраняются патологические изменения со стороны легких и в старшем возрасте — на 1–4-м годах жизни, а у 4% больных в дальнейшем БЛД ведет к инвалидности [43].

В заключение следует отметить, что в одной публикации невозможно отразить все аспекты, касающиеся пульмонологии новорожденных. Однако здесь мы хотели подчеркнуть своеобразие патологических состояний бронхолегочной системы у детей в этом возрасте, которые требуют специальных терапевтических подходов и организационных форм оказания помощи таким детям. Тесная связь наблюдаемой патологии бронхолегочной системы у новорожденного с состоянием здоровья матери, течением беременности и родов определяет и направление мероприятий по профилактике этих заболеваний.

Тот факт, что истоки хронических заболеваний легких у детей нередко находятся в неонатальном периоде, обуславливает необходимость тесного взаимодействия неонатологов и детских пульмологов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных. М.: Медицина; 1975.
2. Пуховская Н.В. Состояние сурфактантной системы у новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств. В кн.: Синдром дыхательных расстройств у новорожденных (этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика). М.; 1980. 14–19.
3. Кушниренко Л.М. Прогноз риска развития и диагностические критерии синдрома дыхательных расстройств у новорожденных недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1981.
4. Рюмина И.И. Клинические варианты синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, методы их лечения и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
5. Ваганов Н.Н. Служба охраны здоровья матери и ребенка в России в 90-е годы. Рос. педиатр. журн. 1998; 1: 61–67.
6. Avery M.E., Merritt T.A. Surfactant replacement therapy. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 910–912.
7. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром (заместительная терапия синтетическим сурфактантом Exosurf neonatal). М.; 1994.
8. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Бюл. exper. биол. 1998; 126 (10): 455–458.
9. Шаламов В.Ю., Веселова Н.Б., Миленин О.Б. и др. Эффективность применения отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека (сурфактант HL) в комплексе интенсивной терапии новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1999; 44 (4): 29–34.
10. Svenning N.W., Saugstad O.D. Surfactant treatment of extremely low birth weight infants. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 1996; 6 (1): 11–17.
11. Chetcuti P.A.J., Ball R.L. Surfactant apoprotein B insufficiency. Arch. Dis. Child. 1995; 73 (3): 125–127.
12. Jobe A.H. Pathogenesis of respiratory failure in the premature infant. Ann. Med. 1991; 23 (6): 687–691.
13. Кешишян Е.С. Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.

14. *Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark L.C.* Liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14: 102.
15. *Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubinstein S.D. et al.* Liquid ventilation in human preterm neonate. *J. Pediatr.* 1990; 117: 106-111.
16. *Leach C.L., Greenspan J.S., Rubinstein S.D. et al.* Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (11): 761-767.
17. *Spritzer A.R., Greenspan J.S., Antunes M.J. et al.* Special ventilatory techniques II: Liquid ventilation, nitric oxide therapy and negative pressure ventilation. In: *Assisted ventilation of the newborn*. 3 ed. Philadelphia: Saunders Company; 1996. 215-241.
18. *Романенко В.А., Ерофеев С.А., Аверин А.П. и др.* Синдром массивной аспирации у новорожденных. В кн.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 339, XL 12.
19. *Михельсон В.А., Гребенников В.А., Замлынская И.С. и др.* Интенсивная терапия аспирационного синдрома у новорожденных. *Педиатрия* 1988; 5: 70-74.
20. *Reynolds D.W.* Meconium aspiration pneumonitis and/or persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1992; 90 (3, pt 1): 476-480.
21. *Fertsh D.* A neonate with meconium aspiration syndrome and severe respiration distress. *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7 (2): 152-155.
22. *Thureen P.J. et al.* Fatal meconium aspiration in spite of appropriate perinatal airway management: pulmonary and placental evidence of prenatal disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176 (5): 967-975.
23. *Urbanic K.J.* Risk factors for meconium aspiration syndrome. *Austr. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 36 (4): 401-406.
24. *Rosenberg A.A., Kennehan J., Koppenhafer S.L. et al.* Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infant with persistent pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 1993; 123 (1): 109-114.
25. International extracorporeal life support organization registry. *Ann. Arbor*; 1994.
26. *Black S.M., Bekker J.M., Johengen M.J. et al.* Altered regulation of the Et-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Pediatr. Res.* 2000; 47 (1): 97.
27. *Kinsella J.P., Neish S.R., Dubar N.D. et al.* Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J. Pediatr.* 1993; 123 (1): 103-108.
28. *Mupanemuda R., Silverman M.* Low dose inhaled nitric oxide in infant with BPD. *Pediatr. Res.* 1994; 36 (1, pt 2): 169.
29. *Кушнарева М.В.* Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2000.
30. *Дементьева Г.М., Грачева Л.В., Рюмина И.И. и др.* Пневмония у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ: клинико-рентгенологические аспекты. В кн.: 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1994. 775.
31. *Little S. et al.* Role of elevated plasma soluble IC AM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of lung disease in premature infants. *Thorax* 1995; 50 (10): 1073-1079.
32. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1996; 2: 52-56.
33. *Богданова А.В., Любименко В.А., Старевская С.В. и др.* Отдаленные наблюдения за состоянием легких у недоношенных детей, длительно находившихся на механической вентиляции в раннем постнатальном периоде. В кн.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 337, XL 2.
34. *Martin R.J.* Chronic lung disease in extremely birth weight infants. In: *Micropremie: The next frontier*. (Report of the 99-th Ross conference on pediatric research). Columbus, Ohio; 1990. 36-42.
35. *Willborn A.M., Evers L.B., Canada A.T.* Oxygen toxicity to the developing lung of the mouse: role of reactive oxygen species. *Pediatr. Res.* 1996; 40 (2): 225-232.
36. *Carlo W.A. et al.* Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn-superoxide dismutase administered intratracheally to preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100 (1): 24-30.
37. *Bagchi A., Viscardi R.M., Taciak V. et al.* Increased activity of IL-6 but not TNF in lung lavage of premature infants as associated with development of BPD. *Pediatr. Res.* 1994; 36 (2): 244-252.
38. *Tullus K., Noack G.W., Burman L.G. et al.* Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155 (2): 112-116.
39. *Shoemaker C.T., Reiser K.M., Goetzman B.W. et al.* Elevated ratio of type 1,3 collagen in the lung of chronically ventilated neonates with respiratory distress. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 1176-1178.
40. *Motoyama E.K., Chaney H.R., Dworetz A. et al.* Physiological and biochemical mechanisms of the early development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with respiratory failure. *Anesthesiology* 1986; 65 (4A, suppl.): 103 P.
41. *Davidson D.* Elevated urinary leukotriene E-4 in CLD of extremely prematurity. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3, pt 2): 841-845.
42. *Stiskal J.A. et al.* Alpha-1-proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: Randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998; 101 (1): 89-94.
43. *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 педиатр.* 1997; 1: 21-25.

Поступила 05.12.01