

И.В. Давыдова<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, В.В. Алтунин<sup>1</sup>, О.В. Кожевникова<sup>1</sup>, Е.П. Зимина<sup>1</sup>,  
Е.В. Чурбанова<sup>1</sup>, Е.В. Павлюкова<sup>1</sup>, Е.Ю. Басаргина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Российская Федерация

## Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катamnестическом наблюдении

### Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая Отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 26.09.2014 г., принята к печати: 24.11.2014 г.

**Обоснование.** Возможности оценки функционального состояния респираторной системы у детей раннего возраста, в том числе у пациентов с бронхолегочной дисплазией, крайне ограничены в связи с отсутствием сотрудничества со стороны маленького ребенка при выполнении диагностических процедур. Результаты использования современного метода инструментальной диагностики у данного контингента больных представляют несомненный интерес. **Цель исследования** — проследить изменения функционального состояния дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией при катamnестическом наблюдении. **Методы.** Флоуметрия спокойного дыхания в состоянии естественного сна. **Результаты.** В статье представлены собственные данные, полученные при изучении функции внешнего дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией с применением современного метода флоуметрии спокойного дыхания, а также обосновано использование относительных параметров функции внешнего дыхания в качестве диагностических критериев бронхообструктивного синдрома при бронхолегочной дисплазии и критериев эффективности муколитической терапии N-ацетилцистеином. **Заключение.** Метод флоуметрии спокойного дыхания может быть предложен для диагностики бронхообструктивного синдрома и оценки эффективности его лечения у детей с бронхолегочной дисплазией. **Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, респираторный дистресс-синдром, экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, искусственная вентиляция легких, функция внешнего дыхания, флоуметрия спокойного дыхания, дыхательный паттерн, бронхообструктивный синдром, N-ацетилцистеин.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 42–51)

I.V. Davydova<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, V.V. Altunin<sup>1</sup>, O.V. Kozhevnikova<sup>1</sup>, E.P. Zimina<sup>1</sup>, E.V. Churbanova<sup>1</sup>,  
E.V. Pavlyukova<sup>1</sup>, E.Y. Basargina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Russian Federation

## Functional Assessment of Respiratory Disorders in Children with Bronchopulmonary Dysplasia During Follow-Up

**Background.** Capabilities of assessing functional condition of the respiratory system in young children, including patients with bronchopulmonary dysplasia, are extremely limited, as little children do not cooperate with doctors in the course of diagnostic procedures. Results of use of a modern instrumental diagnostic method in this group of patients is of doubtless interest. **The study was aimed at** tracking changes in functional condition of the respiratory system in children with bronchopulmonary dysplasia during follow-up. **Methods.** Quiet breathing flowmetry during natural sleep. **Results.** The article presents the authors' data obtained by means of analyzing external respiratory function in children with bronchopulmonary dysplasia using a modern method of quiet breathing flowmetry; it is also reasonable to use relative parameters of the external respiratory function as diagnostic criteria of bronchoobstructive syndrome at bronchopulmonary dysplasia and criteria of effectiveness of N-acetylcysteine mucolytic therapy. **Conclusion.** Quiet breathing flowmetry may be used to diagnose bronchoobstructive syndrome and assess effectiveness of the treatment thereof in children with bronchopulmonary dysplasia.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, extremely low birth weight, very low birth weight, artificial pulmonary ventilation, external respiratory function, quiet breathing flowmetry, respiratory pattern, bronchoobstructive syndrome, N-acetylcysteine.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 42–51)

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблемы неонатальной пульмонологии становятся все более актуальными в связи с окончательным переходом Российской Федерации на критерии живорождения и мертворождения Всемирной организации здравоохранения (2012), способствующие увеличению числа недоношенных детей в популяции. Самой частой патологией респираторной системы недоношенных детей, особенно с экстремально низкой или очень низкой массой тела (ЭНМТ, ОНМТ) при рождении, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Частота формирования БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту, а также массе тела при рождении [1, 2]. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) глюкокортикоидами и/или постнатальная заместительная терапия сурфактантом, совершенствование респираторной поддержки на современном этапе, в том числе применение непрерывного положительного давления в дыхательных путях через носовую катетер (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP), привели к уменьшению поражения незрелых легочных структур недоношенных детей в процессе реанимации и, таким образом, появлению новой формы БЛД [1].

Объективным способом диагностики функциональных нарушений респираторной системы при БЛД является регистрация параметров функции внешнего дыхания (ФВД). Если у детей школьного возраста и у взрослых оценка функционального состояния респираторной системы в динамике выполняется с помощью спирометрии, то у детей раннего возраста до недавнего времени не существовало достоверных и неинвазивных способов его оценки. Отсутствие сотрудничества маленького ребенка с исследователем служило значимым препятствием для проведения функциональных тестов. Медикаментозная седация не рекомендована в подобных ситуациях в связи с ее влиянием на дыхательный центр, а также на тонус гладких мышц респираторного тракта, что искажает результаты исследования [3, 4].

Следует отметить, что попытки исследования функции внешнего дыхания у новорожденных и грудных детей предпринимались неоднократно. Классическими методами оценки объема легких считаются бодиплетизмография и метод вымывания инертных газов, широко используемые в последние десятилетия в педиатрической практике. Так, в одном из исследований зарубежных ученых с помощью бодиплетизмографии сравнивалась функция внешнего дыхания в двух группах детей до 3 мес жизни. Основную группу составили 79 детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, сопровождающимися одышкой; в группу сравнения вошли здоровые дети, сопоставимые по возрасту с пациентами основной группы. В исследовании было обнаружено значительное снижение параметра времени между началом выдоха и точкой пикового потока в процентном отношении к полному времени выдоха (time in peak tidal expiratory flow in% to expiration time, tPTEF%tE) у детей с патологией респираторной системы по сравнению со здоровыми детьми. При этом по мере взросления не наблюдалось нормализации значения данного параметра, и оставался риск обострения заболевания и развития одышки даже

к 3 годам [5]. В другом исследовании было выявлено, что у детей с БЛД в анамнезе даже в 10-летнем возрасте сохраняются изменения параметров ФВД. Оказалось, что при проведении нагрузочных тестов резервные возможности респираторной системы у этих детей используются на 93%, тогда как у детей, не имевших респираторных проблем в анамнезе, функциональные возможности использовались только на 59% [6]. Однако, при применении этих методик у детей раннего возраста необходимо назначение седативных препаратов, влияющих на параметры исследования и снижающих их достоверность.

Другим распространенным методом исследования ФВД в раннем детском возрасте является скоростная торакоабдоминальная компрессия (rapid thoracoabdominal compression, RTC). Основным измеряемым показателем в этом случае — максимальный форсированный поток при выдохе (forced expiratory flow, FEF), который очень variabelен из-за значительного различия объема легких в конце каждого вдоха у маленького ребенка, что приводит к низкой воспроизводимости показателей [7]. Все чаще в детской практике используют метод RTC с расширенным объемом. Он более чувствителен к ранним изменениям легких, но требует дополнительного введения газа в легкие [8–11]. При исследовании методом торакоабдоминальной компрессии у детей с БЛД выявляется снижение показателей внешнего дыхания в сравнении со здоровыми детьми [12].

Широко используются методики окклюзионных проб [13]. Они просты в применении, не требуют много времени и могут проводиться как у свободно дышащих, так и у находящихся на искусственной вентиляции новорожденных. Однако, показатели сопротивления и податливости легких зависят от объема органа во время измерений. Кроме того, расчетные показатели не позволяют оценить вклад различных компонентов (паренхимы легких и проводящих путей) в механику дыхательного акта. К наиболее распространенным методикам окклюзионных проб относятся низкочастотная техника форсированных осцилляций с сопротивлением на вдохе, метод передачи сопротивления и метод прерывания потока [14–16].

Наибольшее количество данных по функциональному состоянию респираторной системы у маленьких детей основано на результатах бронхофонографии, широко применяемой в отечественной педиатрической практике в последнее время [17, 18]. Критерием диагностики нарушений бронхиальной проходимости при исследовании функции внешнего дыхания методом бронхофонографии являются увеличение «акустической» работы дыхания, регистрация звуковых колебаний в высокочастотном диапазоне (5–20 Гц), увеличение амплитуды волн дыхательного паттерна [19, 20]. Однако, данный метод является недостаточно достоверным, поскольку плач, кашель и беспокойное поведение ребенка во время исследования могут исказить показатели, затрудняя получение воспроизводимых результатов.

Новые возможности в изучении функционального состояния дыхательной системы у детей раннего возраста появились с момента внедрения в педиатрическую практику метода флоуметрии спокойного дыхания (tidal breathing). Флоуметрия спокойного дыхания (ФСД) про-

водится в фазе глубокого естественного сна, что позволяет получить неизменные функциональные показатели внешнего дыхания. Благодаря этому методу стала доступной более точная диагностика БЛД, и появилась возможность проследить динамику заболевания в процессе роста ребенка. Преимуществом метода является абсолютное отсутствие травмирующих факторов (инвазивных вмешательств, облучающих элементов, побочных эффектов седации, поскольку диагностика проводится во время естественного сна ребенка). Флоуметрия спокойного дыхания — достоверное неинвазивное исследование — может стать скрининговым методом оценки функции внешнего дыхания у детей первого года жизни [21, 22].

Уникальная возможность изучения ФВД у детей раннего возраста методом ФСД позволила специалистам Научного центра здоровья детей накопить определенный опыт оценки функционального состояния бронхолегочной системы у пациентов, не способных по возрасту к сотрудничеству с исследователем. Накопленный уникальный опыт, представленный в методических рекомендациях «Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни», свидетельствует о том, что данный метод может использоваться для косвенной оценки обратимости нарушений проходимости бронхов с применением относительных временных (tPTEF%tE) и объемных (time in peak tidal expiratory flow in% to expiration volume, VPTEF%Ve) параметров ФСД [22].

В ранее проведенном нами исследовании сравнительная оценка функциональных параметров респираторной системы детей в возрасте до 5 мес показала, что у недоношенных детей с/без БЛД петли поток–объем имеют вид вертикально вытянутого эллипса, что, веро-

ятно, связано со снижением растяжимости (комплаенса) легких и/или грудной клетки. Клинически это проявляется в компенсаторном увеличении частоты дыхания при сохраненном или сниженном относительном объеме дыхания. При этом у недоношенных детей с БЛД в сравнении с недоношенными без БЛД кривые поток–объем при одинаковой повышенной частоте дыхания более сжаты вдоль горизонтальной оси за счет уменьшения времени достижения максимальной скорости вдоха и выдоха, более быстрого снижения объемной скорости выдоха; они также имеют уплощенную (иногда треугольную) форму экспираторной части (рис. 1).

Кроме того, было продемонстрировано, что у детей с БЛД показатель времени пикового выдоха (time in peak tidal expiratory flow, tPTEF) обычно понижается в связи с нарушением бронхиальной проходимости на уровне нижних дыхательных путей [23].

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали детей с бронхолегочной дисплазией. Критерии включения в данное исследование:

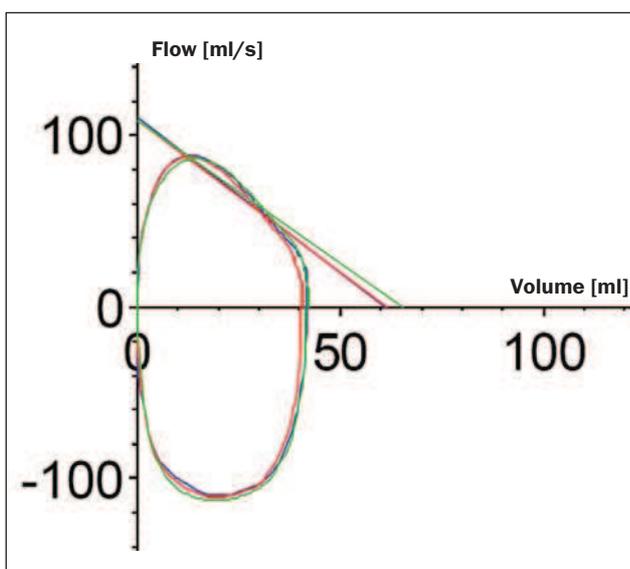
- БЛД у недоношенного ребенка в фазе ремиссии;
- отсутствие ЛОР-патологии инфекционного и/или врожденного генеза, затрудняющей проведение исследования.

Дети обследованы в динамике (1–4 раза) во время плановых госпитализаций без признаков обострения бронхолегочного процесса в течение первых 2 лет жизни.

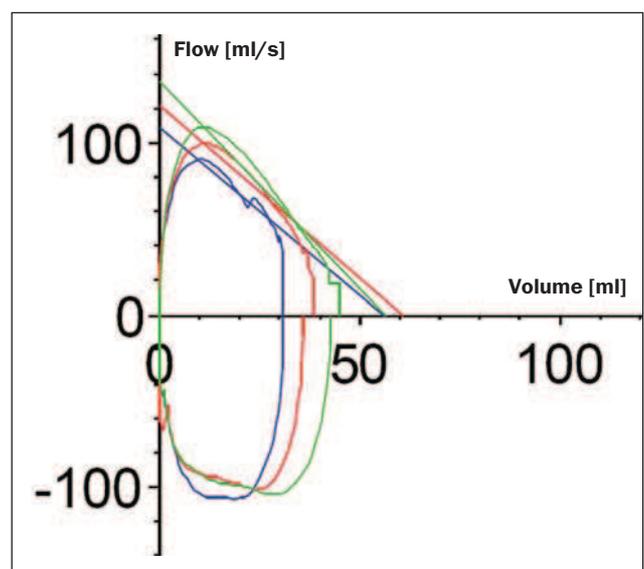
### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Флоуметрия спокойного дыхания проводится детям в состоянии естественного сна, лучше всего во время первого дневного сна. Регистрация дыхания должна осу-

**Рис. 1.** Типичные варианты дыхательных паттернов флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей в возрасте младше 5 мес при отсутствии (слева) и наличии (справа) бронхолегочной дисплазии



Ребенок Б., 3 мес, недоношенность (рожден на 31-й неделе гестации), частота дыхания — 48–53/мин (выше нормы), отн. объем дыхания — 8,6–9,3 мл/кг (норма), tPTEF%tE — 26–29 (норма), форма экспираторной части кривой поток–объем в виде вертикального овала (эллипса).



Ребенок Е., 4 мес, недоношенность (рожден на 30-й неделе гестации), частота дыхания — 47–59/мин (выше нормы), отн. объем дыхания — 8,4–9,9 мл/кг (норма), tPTEF%tE — 18–19 (снижен), форма экспираторной части кривой поток–объем в виде треугольника.

ществляться в медленную фазу (non-REM) сна, так как в это время дыхание ребенка максимально стабильно [24]. Используется респираторная маска, подключенная к аппарату, измеряющему скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, и регистрируется дыхательный паттерн (рис. 2).

Данный метод используется для диагностики нарушений проходимости верхних и нижних дыхательных путей у детей первых двух лет жизни. Основные показания к его применению таковы [22]:

- недоношенность;
- бронхолегочные заболевания (БЛД, муковисцидоз, врожденные пороки развития дыхательной системы);
- последствия проведения искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде, длительная кислородозависимость;
- внутриутробная пневмония в анамнезе;
- аллергические заболевания;
- синдром шумного дыхания;
- апноэ.

Абсолютных противопоказаний для проведения флоуметрии спокойного дыхания в настоящее время нет. К относительным противопоказаниям относят заболевания, приводящие к нарушению проводимости верхних дыхательных путей:

- острый ринит;
- риноконъюнктивальный синдром;
- инородное тело в верхних дыхательных путях;
- пороки развития верхних дыхательных путей и челюстно-лицевой области.

При устранении данных нарушений проведение исследования становится возможным.

Основными показателями ФСД являются скоростные, временные и объемные. Измеряются скорость, длительность вдоха, выдоха, объем вдыхаемого воздуха. Все параметры объединены одним термином «паттерн дыхания», который означает совокупность показателей ФСД, характеризующих объемно-временные отношения дыхательного акта, и имеет графическое изображение в виде кривой поток–объем (рис. 3).

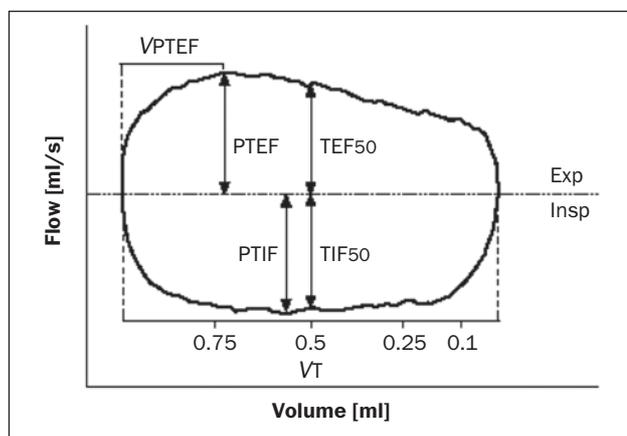
Материально-техническое обеспечение метода — аппарат для исследования функции внешнего дыхания MasterScreen с принадлежностями производства Jaeger/CareFusion Germany 234 GmbH (Германия). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/03254 от 24.08.2010.

При проведении исследования на мониторе фиксируется кривая поток–объем, и после каждого вдоха происходит автоматическая оценка параметров

**Рис. 2.** Проведение флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна



**Рис. 3.** Кривая поток–объем



ФСД. Усредненные показатели кривых поток–объем и спирограммы отображаются в завершающей фазе анализа.

В настоящее время не существует общепризнанных референтных значений параметров флоуметрии спокойного дыхания у детей раннего возраста, особенно у недоношенных детей. Наиболее достоверными можно считать результаты, полученные европейскими исследователями [25], которые представлены в табл. 1.

#### Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics. Для изучения связи между явлениями и признака-

**Таблица 1.** Рекомендуемые нормы основных показателей флоуметрии спокойного дыхания для здоровых детей первого года жизни

Показатели	Ед. изм.	0–28 дн.	3 мес	6 мес	12 мес
RR	мин	47–54	31–44	31–39	26–31
Vt BW	мл/кг	6,6–7,4	8,7–9,3	8,6–10	8,3–10,6
tE/tI	с	2,13–1,33	1,38	1,38	1,38
tPTEF/tE	с	0,4–0,43	0,29	0,26–0,29	0,26–0,29

*Примечание.* RR — частота дыхания в 1 мин, Vt BW — относительный объем дыхания, tE/tI — длительность выдоха/вдоха, tPTEF/tE — абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока/длительностью выдоха.

ми использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна–Уитни (U-тест). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости ( $p$ ) < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика исследуемой группы

В исследование было включено 88 детей с бронхолегочной дисплазией, у которых медиана гестационного возраста при рождении составила  $29 \pm 3$  нед, а масса тела при рождении —  $1150,7 \pm 621,5$  г. Основные характеристики группы представлены в табл. 2.

В изучаемой группе преобладали мальчики — 51 (57,95%), девочек было 37 (42,05%), что согласуется с данными о преобладании бронхолегочной патологии у лиц мужского пола. Основное количество исследований проведено у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом при рождении менее 32 нед, что составило 76,1% от всех обследованных пациентов. Группа недоношенных детей со сроком гестации при рождении 32–34 нед составила 23,9%. Среди обследованных пациентов преобладали дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (78,4%). Детей с новой формой БЛД было больше (57; 64,8%), чем с классической (31; 35,2%). Статистически достоверных различий функциональных параметров в группах детей с новой и классической формами не выявлено.

Практически все пациенты в первом полугодии жизни находились на плановой базисной терапии будесонидом (ингаляции Пульмикорта через небулайзер по 250 мкг 2 раза в день). Задержка физического развития отмеча-

лась в раннем детском возрасте у 94% обследованных пациентов с БЛД. Флоуметрия спокойного дыхания проводилась 1 раз 55 детям, 2 раза — 21, 3 раза — 11, 4 раза — 1. Всего выполнено 134 ФСД-исследования.

### Флоуметрия спокойного дыхания

Параметры флоуметрии спокойного дыхания зависят от возраста пациента, поэтому для более достоверного определения влияния массы тела и срока гестации при рождении пациенты были разделены на 4 возрастные группы: первая — дети 3–6 мес (28 исследований), вторая — 7–9 мес (48 исследований), третья — 10–12 мес (31 исследование), четвертая — дети в возрасте старше 12 мес (33 исследования).

В связи с высокой внутригрупповой вариабельностью скоростных показателей для оценки возрастной динамики выбирались наиболее воспроизводимые объемные и временные показатели ФСД, а также производные от них. Динамика основных параметров ФСД представлена в табл. 3.

Кроме того, с целью определения влияния гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении на функциональные возможности его респираторной системы в каждой группе пациентов рассматривались возможные корреляционные зависимости параметров ФСД и анамнестических показателей (табл. 4).

Интенсивный рост легочной ткани в первые 6 мес жизни ребенка приводит к значительному изменению параметров ФСД к концу этого периода жизни. Для подтверждения полученных результатов проведен статистический анализ аналогичных параметров в группах детей в возрасте 7–9 и 10–12 мес.

**Таблица 2.** Антропометрическая и демографическая характеристика исследуемой группы пациентов с бронхолегочной дисплазией

Показатель	n (%)
<b>Пол</b>	
Мальчики	51 (57,95)
Девочки	37 (42,05)
<b>Гестационный возраст</b>	
Недоношенные дети (32–34 нед гестации)	21 (23,9)
Глубоконедоношенные дети ( $\leq$ 31 нед гестации)	67 (76,1)
<b>Масса тела при рождении</b>	
Дети с массой тела при рождении > 2500 г	6 (6,8)
Дети с низкой массой тела при рождении (от 1501 до 2500 г)	13 (14,8)
Дети с очень низкой массой тела при рождении (от 1001 до 1500 г)	34 (38,6)
Дети с экстремально низкой массой тела при рождении ( $\leq$ 1000 г)	35 (39,8)
<b>Возраст детей на момент исследования, мес</b>	
3–6	28 (20,9)
7–9	43 (32,1)
10–12	31 (23,1)
Старше 12	32 (23,9)
<b>Форма бронхолегочной дисплазии</b>	
Классическая	31 (35,2)
Новая	57 (64,8)

**Таблица 3.** Возрастная динамика основных показателей флоуметрии спокойного дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией ( $M \pm m$ )

Показатель	3–6 мес	7–9 мес	10–12 мес	Старше 12 мес
TV (мл)	40,75 ± 14,5	51,55 ± 19,3	75,2 ± 17,7	94,85 ± 29,1
RR (Me)	43,8 ± 12,4	38,3 ± 12,6	30,5 ± 7,4	27,55 ± 8,0
tl	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,15	0,8 ± 0,14	0,9 ± 1,4
tE	0,7 ± 0,3	0,85 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3
tl/tE	0,85 ± 0,1	0,73 ± 0,14	0,7 ± 0,1	0,66 ± 0,1
tPTEF	0,13 ± 0,06	0,16 ± 0,08	0,2 ± 0,07	0,24 ± 0,09
VPTEF	8,5 ± 3,5	10,9 ± 5,3	16,1 ± 4,8	19,9 ± 6,8
TV/kg	8,2 ± 1,5	9,0 ± 2,2	10,0 ± 2,0	10,0 ± 2,1

Примечание. TV — объем дыхания (мл), RR — частота дыхания в 1 мин, tE/tl — длительность выдоха/вдоха, tPTEF — абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока, VPTEF — объем выдоха в точке пикового потока (мл).

**Таблица 4.** Возрастные изменения параметров ФСД и анамнестических параметров в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста

Параметры ФСД	Масса тела при рождении, г			Гестационный возраст, нед		
	3–6 мес	7–9 мес	10–12 мес	3–6 мес	7–9 мес	10–12 мес
tl/tE	-0,014	-0,405*	-0,319	0,025	-0,236	-0,155
tPTEF	0,451*	0,512*	0,387*	0,502*	0,479*	0,449*
tPTEF/tE	0,192	0,009	-0,062	0,041	0,001	0,103
VPTEF	0,698*	0,574*	0,266	0,540*	0,450*	-0,228
VPTEF/VE	0,118	0,117	-0,266	0,053	-0,061	-0,224
TV/kg	0,109	0,022	0,430	0,105	0,197	0,174

Примечание. ФСД — флоуметрия спокойного дыхания. Сила корреляции: сильная: от  $\pm 0,7$  до  $\pm 1$ ; средняя: от  $\pm 0,3$  до  $\pm 0,699$ ; слабая: от 0 до  $\pm 0,299$ . \* — наличие сильной корреляции.

Дополнительно в данной группе было проведено исследование зависимости параметров ФСД от объема легких. Параметры tPTEF/tE, VPTEF/VE не имели зависимости от объема легких, тогда как параметры tl/tE, TV/kg имели достаточно сильную корреляционную зависимость с данным показателем. Абсолютные параметры ФСД также коррелировали с легочным объемом. В группе детей 10–12 мес получены корреляционные зависимости, аналогичные группе детей 7–9 мес (см. табл. 4). Изменения объема дыхания, измеренного методом ФСД, по мере увеличения массы тела, а соответственно, по мере роста ребенка, отражены на рис. 4.

Оценка влияния возрастных изменений респираторной системы детей с БЛД на функциональные возможности их организма была проведена как для абсолютных, так и для относительных параметров ФСД (табл. 5).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что респираторные функциональные нарушения у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией зависят от возраста пациента, постепенно нивелируясь по мере созревания легочных структур и стихания клинических проявлений заболевания в первом полугодии жизни. Регрессивное течение бронхолегочной дисплазии определяет не только стабилизацию общего состояния ребенка, но и существенное улучшения функциональных возможностей его респираторной системы.

Особенно отчетливо улучшение клинко-функциональных показателей у данной категории больных проявляется во втором полугодии жизни. Так, нами показано, что у детей с БЛД на фоне физиологической регрессии средней частоты дыхательных движений (ЧДД) в возрасте 7–9 мес частота дыхания снижается до верхней границы рекомендуемой нормы, при этом относительный объем дыхания (TV/kg) также достигает нормы. Следует

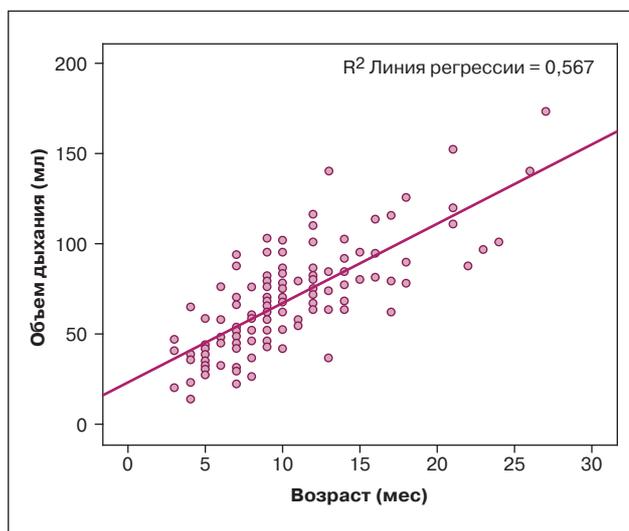
**Рис. 4.** Возрастная динамика объема дыхания, измеренного методом флоуметрии спокойного дыхания

Таблица 5. Корреляции возраста ребенка на момент исследования параметров флоуметрии спокойного дыхания

Параметры флоуметрии спокойного дыхания	Возраст, мес	<i>p</i>
TV	0,741	< 0,01
RR	-0,643	< 0,01
tl	0,663	< 0,01
tE	0,421	< 0,01
tl/tE	-0,251	< 0,01
tPTEF	0,332	< 0,01
tPTEF/tE	<b>-0,160</b>	0,058
VPTEF	0,684	0,056
VPTEF/VE	<b>-0,196</b>	< 0,05
TV/kg	0,424	< 0,01

Примечание. TV — объем дыхания (мл), RR — частота дыхания в 1 мин, tE/tl — длительность выдоха/вдоха, tPTEF/tE — абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока/длительностью выдоха, VPTEF — объем выдоха в точке пикового потока (мл).

отметить, что именно с возраста 7–9 мес паттерн петли поток–объем приобретает индивидуальный характер. Быстрый прирост объемных показателей (TV, VPTEF) отмечается с возраста 10–12 мес и продолжается на втором году жизни. При этом относительные показатели tl/tE и TV/kg с этого возраста остаются практически неизменными, что позволяет характеризовать их как физиологические константы для детей с БЛД без обострений хронического процесса. И, наоборот, отклонение показателей от константы в меньшую сторону следует считать отражением ухудшения функции внешнего дыхания пациента (см. табл. 3).

Хорошо известно, что степень недоношенности ребенка, сформировавшего БЛД, а также его масса тела при рождении во многом определяют тяжесть течения заболевания, а следовательно, и степень выраженности функциональных нарушений его дыхательной системы [26]. Полученные нами данные (см. табл. 4) свидетельствуют о том, что в группе детей в возрасте 3–6 мес относительные показатели ФСД (tl/tE, tPTEF/tE, VPTEF/VE, TV/kg) практически не имеют корреляционной зависимости от массы тела при рождении, а также от гестационного возраста ребенка, при том что такие абсолютные показатели, как tPTEF и VPTEF, имеют сильную и среднюю прямую связь с такими параметрами анамнеза, как масса тела и гестационный возраст при рождении. При этом отчетливо видна тенденция к снижению силы корреляционной связи по мере увеличения возраста детей.

Таким образом, ко второму году жизни масса тела и гестационный возраст при рождении перестают оказывать существенное влияние на показатели ФСД, а степень недоношенности уже не учитывается при расчете должностующих физиологических показателей. Весьма интересен феномен увеличения силы обратной зависимости показателя tl/tE от массы тела во втором полугодии жизни. С учетом снижения средней ЧДД и повышения TV/kg до уровня рекомендуемой нормы к 6-месячному возрасту представляется закономерным проявление обратной корреляционной зависимости показателя tl/tE от массы тела при рождении с данного возраста. Таким

образом, показатель tl/tE можно рассматривать как дополнительный маркер формирования «зрелого» дыхательного паттерна у детей с БЛД, когда удлинение времени выдоха напрямую связано со снижением ЧДД и увеличением объема дыхания у ребенка. Другими словами, показатель tE пропорционален TV. В свою очередь, объем дыхания прямо пропорционален массе тела ребенка на момент исследования, а следовательно, и массе тела при рождении.

В итоге было выявлено, что такие относительные параметры, как tl/tE, tPTEF/tE, VPTEF/VE, TV/kg, не зависят от анамнестических показателей, тогда как абсолютные параметры ФСД имеют корреляции с анамнестическими факторами ( $p < 0,05$ ). Параметры tPTEF/tE, VPTEF/VE также не имеют зависимости от объема дыхания, тогда как tl/tE имеет обратную корреляцию к TV.

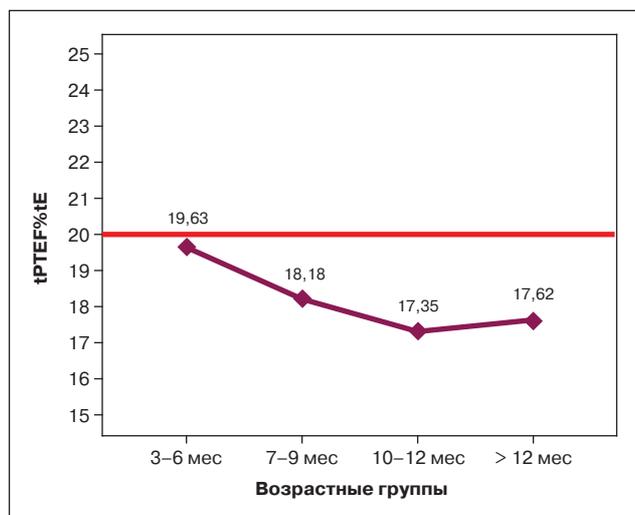
По мере взросления ребенка показатели флоуметрии спокойного дыхания изменяются. Объем дыхания, а также длительность вдоха и выдоха увеличиваются, частота дыхания снижается. Была выявлена достоверно значимая корреляция между возрастом пациентов и такими параметрами флоуметрии, как TV, RR, tl, tE, tl/tE, tPTEF, VPTEF (при  $p < 0,05$ ), что связано с увеличением объема легочной ткани, приводящим к компенсации респираторных нарушений, связанных с недоношенностью.

Относительные скоростной (tPTEF/tE) и объемный (VPTEF/VE) параметры не имеют зависимости от возраста пациента на момент исследования и отражают стойкие нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне у детей с БЛД. По мере увеличения объема здоровой легочной ткани в процессе роста ребенка многие дыхательные нарушения компенсируются (нормализация частоты дыхания, увеличение объема легких), относительные параметры ФСД остаются неизменными (см. табл. 5).

Рассмотрим возрастную динамику параметра tPTEF/tE. Графически изменения данного параметра представлены на рис. 5.

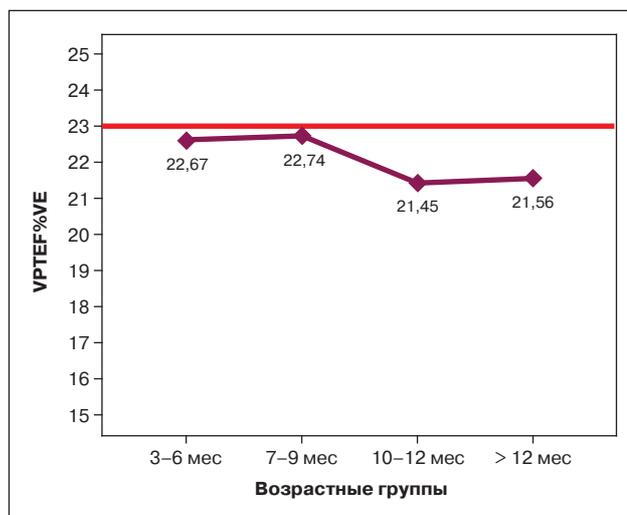
Ключевой показатель ФСД, который отражает проходимость нижних дыхательных путей (tPTEF/tE), колеблется в диапазоне 17–20% в течение всего первого года

**Рис. 5.** Возрастная динамика параметра  $tPTEF\%tE$  (время между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха) у детей с бронхолегочной дисплазией



*Примечание.* Красная линия на рис. соответствует минимально допустимому значению  $tPTEF\%tE$  у недоношенных детей без респираторной патологии.

**Рис. 6.** Динамика параметра  $VPTEF\%VE$  (объем выдоха в точке пикового потока в % от полного объема выдоха) в зависимости от возраста пациентов у детей с бронхолегочной дисплазией



*Примечание.* Красная линия на рис. соответствует минимально допустимому значению  $VPTEF\%VE$ .

жизни у пациентов с БЛД вне обострения заболевания и может рассматриваться как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости у данного контингента больных.

Сходную возрастную динамику демонстрирует параметр  $VPTEF\%VE$  (рис. 6). Однако, для показателя  $VPTEF\%VE$  верхней границей является порог 23%.

Динамика функционального состояния респираторной системы у ребенка с бронхолегочной дисплазией подробно представлена в следующем клиническом примере.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка Л., дата рождения 20.04.2011; родена на 31–32-й нед гестации с массой тела 740 г, длиной 31 см. Оценка по шкале APGAR 4/6 баллов. Задержка внутриутробного развития плода III степени. Состояние ребенка при рождении тяжелое в связи с явлениями дыхательной недостаточности на фоне внутриутробной пневмонии, инфекционного токсикоза, выраженных метаболических нарушений. С целью профилактики респираторного дистресс-синдрома однократно вводился препарат сурфактанта (Куросурф) в дозе 200 мг/кг. С рождения до 1 мес 27 дней жизни проводилась искусственная вентиляция легких. Далее в течение трех дней — респираторная поддержка через назальные канюли (nCPAP). Кислородозависимость до 2,5 мес. Сформировала новую форму бронхолегочной дисплазии.

Наблюдалась пульмонологом НЦЗД по поводу бронхолегочной дисплазии с октября 2011 г. (с 6-месячного возраста).

За период наблюдения (2,5 года) перенесла 6 обострений БЛД на фоне острой респираторной вирусной инфекции, получала антибактериальную терапию, ингаляции глюкокортикоидов и бронхолитиков, муколитики (N-ацетилцистеин), симптоматические средства. В течение двух эпидемических сезонов (ноябрь–март

2011/12 и 2012/13 гг.) ежемесячно получала пассивную иммунизацию моноклональными антителами (паливизумабом) против тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Прошла 4 курса восстановительного лечения в режиме дневного стационара.

### Клинический диагноз (3 года)

Основной диагноз: Рецидивирующий обструктивный бронхит, ремиссия. Бронхолегочная дисплазия в анамнезе.

Сопутствующий диагноз: Задержка темпов речевого развития. Фебрильные судороги в анамнезе. Синдром дисплазии соединительной ткани. Смешанный астigmatизм. Вторичная плосковогнутая деформация легочных дуг. Вялая кифотическая осанка. Формирование продольного плоскостопия. Задержка физического развития (менее 3-го центильного интервала).

### Анализ результатов флоуметрии спокойного дыхания ребенка Л.

Функциональная картина дыхания в динамике представлена в табл. 6 и на рис. 7.

В связи с изменением объема и частоты дыхания и возрастом существенно изменяется кривая поток–объем. Как видно на рис. 7, в 6 мес кривая резко сжата вдоль горизонтальной оси и по форме напоминает вытянутый эллипс (за счет увеличения частоты и снижения объема дыхания), а в 23 мес форма кривой поток–объем приближается к окружности.

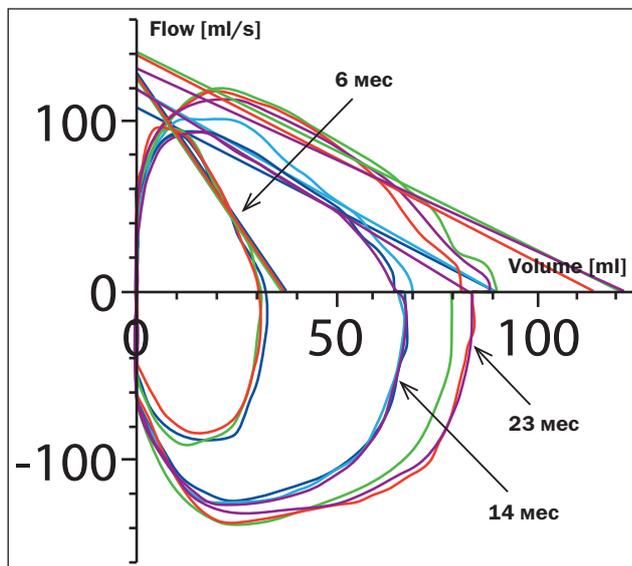
Существенно увеличивается объем дыхания, что связано с интенсивным ростом легочной ткани в первые два года жизни: 32,5 мл в 6 мес, 65 мл в 14 мес, 83 мл в 23 мес, 94 мл в 27 мес.

В 6 мес частота дыхания больше нормы (48 дых/мин), а с возрастом уменьшается (в 14 мес — 33, в 23 мес — 25, в 27 мес — 24), и ее значения вписываются в рамки нормы. Нарушение прохождения воздушного пото-

**Таблица 6.** Результаты флоуметрии спокойного дыхания у ребенка Л. в динамике

Показатели спирометрии	Единица измерения	6 мес	14 мес	23 мес	27 мес
Объем дыхания (TV)	мл	32,1	65,1	83,1	94
Относит. объем дыхания (TV/kg)	мл/кг	7,7	10,0	10,3	10,3
Частота дыхания во сне (RR)	дых/мин	48	33	24,9	24
Время вдоха (tI)	с	0,50	0,69	0,88	0,93
Время выдоха (tE)	с	0,74	1,13	1,5	1,57
Время вдоха/время выдоха (tI/tE)	с N 0,72	0,68	0,61	0,59	0,59
Относительное время пикового выдоха (tPTEF%tE)	% N 26–29	15,9	14,2	14,5	15,4

**Рис. 7.** Динамика кривых поток–объем у ребенка Л. (от 6 до 23 мес)



ка в нижних отделах легких приводит к рефлекторному увеличению частоты дыхания, в первую очередь за счет значительного сокращения фазы вдоха, и в меньшей степени — фазы выдоха. При этом существенно снижается индекс дыхания (в 14 мес — 0,61).

Существенно изменяется относительное время пикового выдоха. При этом отмечается незначительное колебание его значений по мере роста ребенка, что отражает нарушение проходимости в нижних отделах дыхательных путей и свидетельствует, на наш взгляд, о непрерывном хроническом течении БЛД вне зависимости от наличия/отсутствия обострений заболевания.

Помимо возможности осуществлять контроль респираторной функции пациентов в раннем детском возрасте, ФСД позволяет проконтролировать эффективность применения муколитиков в комплексной терапии обострений бронхолегочного процесса у больных с БЛД. Наше исследование, проведенное у 15 детей с БЛД, получавших ацетилцистеин в качестве муколитика на фоне обострения бронхолегочной дисплазии, продемонстрировало эффективность и безопасность препарата [27].

Флоуметрия спокойного дыхания у 10 детей данной группы не выявила так называемого синдрома заболачивания у пациентов через 4 ч после приема разовой дозы ацетилцистеина (гранулы для приготовления сиропа), что подтверждалось отсутствием снижения объемных функциональных показателей (TV, VPTEF). Уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию на фоне применения ацетилцистеина свидетельствовали об улучшении дренажной функции бронхов у пациентов исследуемой группы [27, 28].

Уникальные свойства препарата АЦЦ (ЗАО «Сандоз»), сочетающего в себе муколитический, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, делают его незаменимым в комплексном лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта, в том числе при обострении бронхолегочной дисплазии у пациентов раннего детского возраста.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флоуметрия спокойного дыхания на сегодняшний день является единственным методом определения функционального состояния респираторной системы в раннем детском возрасте, обладающим такими неоспоримыми преимуществами, как неинвазивность, безопасность, высокая точность и воспроизводимость результатов, отсутствие необходимости применения седативных препаратов у маленьких пациентов, не сотрудничающих с исследователем. Возможность объективного контроля ФВД в состоянии естественного сна у детей раннего возраста, появившаяся на современном этапе, позволяет получить достоверные данные об эффективности дренажной функции бронхов в этой возрастной группе и будет широко востребована в педиатрической практике.

Мониторирование функционального состояния респираторной системы у недоношенных детей позволяет обнаружить характерные особенности дыхательного паттерна, связанные с незрелостью легочных структур и несовершенством центральной регуляции дыхания. На сегодняшний день доказано, что недоношенные дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию, помимо функциональных нарушений дыхания, связанных с морфофункциональной незрелостью, имеют признаки нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне. Функциональными маркерами бронхообструк-

тивного синдрома могут служить такие относительные параметры ФСД, как  $tPTEF\%E$  и  $vPTEF\%VE$ . Стойкое снижение этих параметров у детей с БЛД в течение первых двух лет жизни даже вне периода обострения заболевания отражает, на наш взгляд, наличие пролонгированного бронхообструктивного синдрома — определяющего клинико-функционального симптома данной патологии.

Флоуметрическая оценка степени нарушения бронхиальной проходимости у детей с бронхолегочной дисплазией на фоне обострения заболевания не только расширяет диагностические возможности педиатра, но и обеспечивает контроль эффективности проводимой терапии при назначении ингаляционных муколитиков, бронходилататоров и кортикостероидов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Walsh M., Yao Q., Gettner P. Impact of physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004; 114 (5): 1305–1311.
- Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2010. 48 с.
- Sarria E. E., Mattiello R., Rao L. Computed tomography score and pulmonary function in infants with chronic lung disease of infancy. *Eur Respir J*. 2011; 38: 918–923.
- Nguyen T.T., Hoo A.F., Lum S., Wade A., Thia L.P., Stocks J. New reference equations to improve interpretation of infant lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 48 (4): 370–380.
- Dezateux C.A., Stocks J., Dundas I. The Relationship Between  $tPTEF\%E$  and Specific Airway Conductance in Infancy. *Pediatric Pulmonology*. 1994; 18: 299–307.
- Jacob S.V., Lands L.C., Coates A.L. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1925–1929.
- Frey U. Forced oscillation technique in infants and young children. *Paediatr Respir Rev*. 2005; 6: 246–254.
- Edwards L.J. Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 330–344.
- Frey U., Stocks J., Coates F., Sly P.D., Bates J. Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Specifications for equipment used for infants pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2000; 16: 729–738.
- Fuchs S., Buess C., Gappa M. Improved system for ultrasonic measurement of functional residual capacity and ventilation inhomogeneity. *Eur Respir J*. 2005; 26: 38.
- Fuchs S., Gerlach S., Gappa M. Multiple breath washout (MBW) for assessment of functional residual capacity (FRC) using an ultrasonic flowmeter — a pilot study. *Eur Respir J*. 2003; 22 (45): 383.
- Robin B., Kim Y.J., Huth J., Klocksieben J., Torres M., Tepper R.S. et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37: 236–242.
- Castile R., Filbrun D., Flucke R., Franklin W., McCoy K. Adult-type pulmonary function tests in infants without respiratory disease. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 215–227.
- Dezateux C., Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull*. 1997; 53: 40–57.
- Hall G.L., Hantos Z., Wildhaber J.H., Petak F., Sly P.D. Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques. *Thorax*. 2001; 56: 42–47.
- Hall G.L., Hantos Z., Wildhaber J.H., Sly P.D. Contribution of nasal pathways to low frequency respiratory impedance in infants. *Thorax*. 2002; 57: 396–399.
- Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей (оптимизация диагностики и лечения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2004. 23 с.
- Федин А.Н., Ноздрачев А.Д., Бреслав И.С. Физиология респираторной системы. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та. 1997. 188 с.
- Павлинова Е.Б., Оксеньчук Т.В., Кривцова Л.А. Бронхофонография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 14: 123–129.
- Тресорукова О.В. Оценка функционального состояния дыхательной системы новорожденных детей по результатам бронхофонографии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6 (5): 115–117.
- Weiner D., Allen J., Panitch H. Infant pulmonary function testing. *Current Opinion in Pediatrics*. 2003; 15: 316–322.
- Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В., Кожевникова О.В., Алтунин В.В. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Москва: ПедиатрЪ. 2012. 32 с.
- Алтунин В.В. Особенности респираторного паттерна и диагностическая информативность флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2008. 46 с.
- Bulow R. Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte. *Dissertation*. 2008. P. 19–20.
- Stocks J., Tepper R.S., Sly P. Infant respiratory function testing. *New York: Wiley-Liss*. 1996. P. 50–71.
- Thunqvist P., Gustafsson P., Norman M., Wickman M., Hallberg J. Lung Function at 6 and 18 Months After Preterm Birth in Relation to Severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 3: 67–70.
- Давыдова И.В., Турти Т.В., Алтунин В.В. Муколитическая терапия у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10: 91–93.
- Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Симонова А.Ю., Тарасова Л.Р., Алтунин В.В. Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 67–72.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Сотрудничество с компанией ЗАО «Сандоз» при проведении пострегистрационного клинического исследования препарата АЦЦ (гранулы для приготовления сиропа 100 мг/5 мл).

Сотрудничали Алтунин В.В., Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С.