

Бронлегочная дисплазия в хронической стадии у детей раннего возраста

*Белорусский государственный медицинский университет,
Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск*

Проблемы бронхолегочной дисплазии (БЛД) приобретают все большую актуальность во всем мире. Прежде всего это связано с выхаживанием новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, имеющих выраженную незрелость легочной ткани. Другие причины возрастающего интереса к БЛД - увеличение случаев интерстициальных болезней легких у детей (облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, идиопатический легочный фиброз), которые стали хорошо диагностироваться благодаря компьютерной томографии, а также проблема рецидивирующих бронхиальных обструкций не атопического характера, вероятным источником которых является БЛД.

По МКБ 10-го пересмотра БЛД (P27.1) относится к хроническим болезням органов дыхания, развившимся в перинатальный период (P27). Согласно современным данным, БЛД характерна для глубоко недоношенных детей, получающих респираторную терапию в неонатальный период. Заболевание протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, с развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется кислородозависимостью в течение 28 суток жизни и старше, дыхательной недостаточностью, бронхообструктивным синдромом, рентгенологическими изменениями. Характерен регресс клинических проявлений по мере роста ребенка [6, 12].

Частота БЛД зависит от массы тела и срока гестации новорожденного и составляет у детей с массой тела менее 750 г 70%, 750 - 900 г - 50%, при массе более 1250 г - около 5%. На развитие БЛД влияют также способы респираторной поддержки (оптимальны высокочастотная, осцилляционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), сурфактантная терапия и т.д.) [1, 5, 13].

Наиболее значимые причины БЛД:

I. Незрелость легких. Для понимания этого положения необходимо вспомнить этапы развития дыхательных путей [4]. Внутриутробный период включает 4 периода:

Ранний эмбриональный период. На третьей неделе из передней кишки появляется респираторный дивертикул, на четвертой неделе он отделяется от передней кишки перепонкой (эзофагеотрахеальная перепонка), т.е. происходит формирование пищевода и трахеи с двумя зачатками легких.

Псевдоглангулярный период (5-16 недель). В мезенхиму легочных зачатков вырастают тяжи кубического и цилиндрического эпителия, которые дихотомически делятся примерно 17-20 раз, образуя все будущие звенья воздухоносных путей от трахеи до терминальных бронхиол. На 10-13-й неделе в эпителиальных тяжах начинают появляться слизистые железы, реснички, бокаловидные клетки, в мезенхиме закладываются соединительная ткань, хрящи, сосуды, нервы, мышцы.

Канальцевый, или каналикулярный, период (с 16-й по 25-28-ю неделю). В эпителиальных тяжах образуются просветы бронхов, бронхиол. Активно развивается сосудистая сеть, уменьшается масса мезенхимы, что способствует более тесному контакту между капиллярами и дыхательным эпителием. Появляются пневмоциты 2-го типа, которые к 22-24-й неделе начинают синтезировать сурфактант по пути метилирования (первичный сурфактант). Первичный сурфактант быстро разрушается. Таким образом, к концу канальцевого периода легкие становятся способными к газообмену.

Альвеолярный период, или период терминальных, саккулярных расширений. На концевых участках бронхиол появляются септальные гребни, из которых образуются концевые расширения, мешочки (саккулы). Это не истинные, а примитивные альвеолы, поскольку они намного

больше, имеют толстые неэластичные стенки. Параллельно идет формирование альвеолярной капиллярной сети, растающей в септальные гребни и окружающей примитивные альвеолы. Начинается эта стадия приблизительно с 28-30-й недели внутриутробного развития. К 35-й неделе происходит созревание пневмоцитов 2-го типа, сурфактант образуется по пути присоединения холина (зрелый сурфактант), становится устойчивым к гипоксии и ацидозу.

Образование сурфактанта ускоряется под влиянием нескольких факторов [10]:

- назначение кортикостероидов беременной;
- длительный безводный период;
- наркотическая зависимость матери;
- преэклампсия;
- хроническая гипоксия плода (например, плацентарная недостаточность);
- тиреоидные гормоны (например, вторичный гипертиреоз плода при материнском гипотиреозе);
- теофиллин.

Образование сурфактанта нарушается при заболевании матери сахарным диабетом.

Окончательное формирование альвеол происходит уже после рождения ребенка при дыхании воздухом. Наиболее активное постнатальное развитие легких происходит в первые два года жизни за счет септальных гребней. После этого, до 7 лет, альвеолы образуются на терминальных бронхиолах.

Таким образом, даже доношенный ребенок имеет особенности легких: толстостенные альвеолы низкой эластичности, небольшое количество альвеолярных сосудов, между альвеолами отсутствуют поры Кона, между бронхиолами и альвеолами нет каналов Ламберта, по которым происходит перераспределение воздуха в легких. При патологических процессах, приводящих к расширению одних альвеол, неизбежно происходит сдавливание и необратимое слипание более мелких альвеол и бронхиол, т.е. пневмофиброз или облитерирующий бронхолит, при этом часто развиваются синдромы «утечки воздуха», например интерстициальная эмфизема.

В зависимости от того, в каком сроке родился ребенок, принято различать два типа БЛД: классический и новый (табл. 1) [9,16,18].

Таблица 1

Клинические формы бронхолегочной дисплазии (БЛД)

Признаки	Классическая БЛД	Новая БЛД
Гестаионный возраст	Любой	< 32 недель
Экзогенный сурфактант	Не применялся	Применялся
Режимы ИВЛ	Жесткие режимы	Отсутствие жестких режимов, вспомогательная вентиляция легких (ВВЛ)
Рентгенологические изменения	Вздутие легких, буллы, фиброз	Гомогенное затемнение без вздутия

Они имеют схожую клиническую симптоматику, но разный патогенез, морфологическую картину и даже прогноз. Дети, родившиеся в каналикулярную стадию развития легких, т.е. до 28-й недели гестации, и дети, получавшие респираторную терапию в жестком режиме, имеют *классическую БЛД*. В ее основе лежит повреждение незрелых легких высокими концентрациями кислорода, давлением и объемом при ИВЛ, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе.

Однако, несмотря на глубокие повреждения легких, септальные гребни, формирующие в дальнейшем альвеолы, могут не повреждаться, и при соответствующих условиях формирование альвеол не нарушается. Эти дети имеют неплохой прогноз в плане дальнейшего развития легких.

Дети, родившиеся в сакулярный период, т.е. после 30 недель, могут иметь пневмопатию и нуждаться в ИВЛ. Как правило, режимы и продолжительность ИВЛ более щадящие. Однако у

этих детей возможно повреждение септальных гребней, что скажется на развитии легочной ткани, общем количестве альвеол, т.е. с возрастом у этих детей функциональные возможности легких будут уменьшаться. Этот вариант БЛД называется **новой**, постсурфактантной, мягкой, имеет более легкое течение в острый период, чем классическая форма, но неоднозначный прогноз. В отличие от классической БЛД морфологически при новой БЛД количество альвеол уменьшено, фиброз выражен минимально.

II. Высокие концентрации кислорода. Свободные радикалы кислорода вызывают перекисное окисление липидов клеточных мембран и внутриклеточных органелл, вплоть до ядра, что приводит к торможению роста и развития легких, замедлению образования альвеол и легочных капилляров. В ответ на повреждение развивается воспалительная реакция, активация фибробластов [3].

III. Баротравма. Использование положительного давления при ИВЛ для предупреждения ателектазирования может привести к перерастяжению и даже разрыву легочной ткани и также вызывает воспаление с отеком интерстициального пространства и формированием фиброза [3].

IV. Неадекватное питание. Массивное повреждение альвеол приводит к развитию воспаления практически во всех легких, присоединение инфекции добавляет к асептическому воспалению инфекционный компонент. Это стимулирует выброс провоспалительных лимфокинов (ФНО- α , ИЛ-1), что сопровождается катаболической направленностью обмена: распадом мышечных белков, жиров, снижением аппетита и усвоения пищи и т.д. Таким образом, масса тела отражает активность патологических процессов. С другой стороны, недостаточность питания будет способствовать замедлению роста и развития ребенка и особенно наиболее пострадавших органов, в том числе легких. Недостаточное обеспечение ребенка антиоксидантами (витаминами А, Е, Zn, Mn, Se) приводит к дополнительному повреждению легких и утяжелению процесса [3, 9,17].

V. Водная нагрузка, открытый артериальный проток. Неадекватная инфузионная терапия может приводить к возникновению лево-правого шунта через открытый артериальный проток и развитию гиперволемии малого круга, отеку, экссудации в альвеолы, бронхи, т.е. усугублению обструкции, снижению пневматизации и прогрессированию БЛД [3, 9].

VI. Глюкокортикостероиды. Нельзя исключить влияние на развитие легких глюкокортикоидов. Они широко используются для лечения пневмопатий в связи со способностью стимулировать синтез сурфактанта, замедлять развитие фиброза, однако при этом блокируется образование новых альвеол и созревание имеющихся.

Критерии диагноза БЛД [9,11,13,15, 18]:

- ИВЛ в течение как минимум 3 суток на первой неделе жизни и /или проведение респираторной терапии с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР);
- терапия кислородом более 21% в течение 28 дней и более;
- симптомы дыхательной недостаточности и/или бронхиальной обструкции в течение 28 дней жизни и более;
- рентгенологические изменения: вздутие легких, повышение прозрачности / буллы, фиброз или интерстициальный отек.

Прогностически неблагоприятными неонатальными факторами развития БЛД в порядке убывания считаются ИВЛ более 6 суток, длительное (более 1 суток) применение высоких концентраций кислорода ($FiO_2 > 60\%$), масса ребенка менее 1500 г и гестационный возраст менее 34 недель, респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, осложнения ИВЛ (пневмония, ателектаз, синдром утечки воздуха), длительное (более 1 суток) использование при ИВЛ пикового давления на вдохе > 25 см вод. ст., отягощенный анамнез.

В течении БЛД выделяют два периода: острый, неонатальный, и хронический, у детей старше 1 месяца. Хроническую стадию БЛД следует предположить, если у ребенка раннего возраста, находившегося в период новорожденности на ИВЛ, имеется учащенное свистящее дыхание и постоянный кашель на фоне отставания в физическом развитии, а также стойкие физикальные изменения в легких в виде ослабления дыхания, затрудненного выдоха, сухих, влажных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов. Диагноз подтверждается рентгенологическим

исследованием при наличии у ребенка старше двух месяцев признаков гипервоздушности в сочетании с деформацией и усилением легочного рисунка (фиброзные изменения) [8].

В зависимости от степени тяжести БЛД делится на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы [9,20].

Легкая БЛД характерна для детей, имеющих адекватный газообмен при дыхании комнатным воздухом в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32-й недели гестации), или в 56 дней жизни (у детей, рожденных после 32-й недели гестации), или при выписке. При этом симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, но могут появляться на фоне ОРИ. Вздутие грудной клетки на рентгенограмме легких отсутствует или выражено минимально (счет по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5).

Среднетяжелая БЛД характеризуется потребностью в кислороде в концентрации менее 30% в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32-й недели гестации), или 56 дней жизни (у детей, рожденных после 32-й недели гестации), или при выписке. Симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены в покое и усиливаются при присоединении ОРИ, одышка при физической нагрузке. Рентгенологически выявляется вздутие грудной клетки (счет по передним и задним отрезкам ребер от 15,5 до 17), имеются локальные фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза.

При тяжелой БЛД дети нуждаются в кислородотерапии (более 30%) и/или ИВЛ под положительным давлением (НСПАР) в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, родившихся до 32-й недели гестации), или в 56 дней жизни (у детей, рожденных после 32-й недели гестации), или при выписке. Симптомы бронхиальной обструкции выражены постоянно, одышка в покое. Рентгенологически отмечается выраженное вздутие грудной клетки (счет по передним и задним отрезкам ребер 17 и более), множественные буллы и участки пневмосклероза.

Дифференциальный диагноз хронической стадии БЛД проводится с затянувшейся стадией выздоровления при синдроме дыхательных расстройств (СДР), пневмонией, легочными кровоизлияниями и другими формами хронических заболеваний легких, развившимися в перинатальный период (синдромом Вильсона-Микити (P27.0), врожденным фиброзом легких (P27.8) и т. д.), пороками развития легких, а также муковисцидозом, постинфекционным облитерирующим бронхиолитом, локальным пневмофиброзом.

Прогноз БЛД серьезен. Смертность составляет в первые 3 месяца жизни 14-36%, на первом году жизни -11 % [9]. Тяжесть и прогноз зависят от сопутствующих состояний и осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Сопутствующие состояния, заболевания и осложнения у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД)

Дыхательная система	Сердечно-сосудистая система	Центральная нервная система и органы чувств	Система органов пищеварения и питание
Синдромы «утечки воздуха» Ателектазы	Легочная гипертензия Правожелудочковая сердечная недостаточность	Центральное апноэ Внутрижелудочковые кровоизлияния	Гастроэзофагальный рефлюкс Задержка роста и отставание в развитии
Пневмония	Хроническое легочное сердце	Перивентрикулярная лейкомаляция	Рахит
Постинтубационный стеноз гортани и трахеи	Системная артериальная гипертензия	Энцефалопатия вследствие поражения базальных ганглиев	Анемия
Врожденные пороки развития легкого и аномалии трахеобронхиального дерева	Открытый артериальный проток	Задержка нервно-психического развития Церебральный паралич Ретинопатия недоношенных Глухота	Паховая грыжа Дисбактериоз кишечника

По мнению большинства авторов, диагноз БЛД правомочен у детей раннего возраста. К 3 годам жизни ребенок либо выздоравливает, либо имеет другую нозологическую форму хронической бронхолегочной патологии.

Среди исходов БЛД выделяют [2, 8,13,14]:

1) выздоровление, но при этом может отмечаться гиперреактивность бронхов (70%), сни-

жение функциональной емкости легких, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (50%);

2) облитерирующий бронхиолит (16-50%);

3) пневмосклероз;

4) бронхиальная астма (20-50%).

Лечение БЛД зависит от стадии. Обострения БЛД провоцируются острыми респираторными инфекциями и протекают в виде бронхообструктивного синдрома. Основные направления базисной терапии:

1. Кислородотерапия.

2. Питание.

3. Противовоспалительная терапия и улучшение функции легких.

4. Купирование легочной гипертензии.

Кислородотерапия. Гипоксемия способствует спазмированию легочных сосудов, прогрессированию легочной гипертензии и подавляет альвеоляризацию легких.

Предельно допустимыми считаются значения рН 7,2-7,4; Pa-CO₂ - 45-65 мм рт.ст.; PaO₂ - 50-70 мм рт.ст. SaO₂ - 89-94%, при легочной гипертензии 94-96%. Повышению SaO₂ могут способствовать трансфузии эритроцитарной массы, которые рекомендуются при Ht менее 30-35% [9].

Питание. Выздоровление ребенка возможно только при обеспечении роста легких, в том числе пластическом. Калорийность питания должна быть 140-150 ккал/кг/сут, причем в минимальном объеме. Максимально допустимое количество жидкости составляет 150 мл/кг/сут [9]. Важно стараться стимулировать сосание, поскольку таким образом происходит стимулирование других центров продолговатого мозга - дыхательного, сосудодвигательного, созревание симпатической и парасимпатической нервной системы.

Противовоспалительная терапия и улучшение функции легких. Воспаление поддерживает персистирующий отек легких, для его уменьшения используются диуретики, на их фоне уменьшается потребность в кислороде. Показания к назначению диуретиков: крепитация, рентгенологические признаки интерстициального отека, усиление потребности в O₂, чрезмерная прибавка в массе тела, сердечная недостаточность.

Для экстренных целей может использоваться фуросемид 0,5-1 мг/кг/сут парентерально или 2 мг/кг/сут внутрь, желательнее не более 1 недели, поскольку у детей на фоне незрелых почек быстро развивается нефрокальциноз.

Для продолжительной диуретической терапии (2-2,5 мес.) рекомендуются гипотиазид (2 мг/кг/сут) и спиронолактон (2-4 мг/кг/сут) в два приема внутрь, возможно в комбинации [9].

Глюкокортикостероидная терапия.

В многочисленных рандомизированных исследованиях было показано, что плановое назначение дексазона недоношенным детям с очень низкой массой тела приводит к улучшению газообмена, уменьшению потребности в высоких концентрациях кислорода и длительности ИВЛ, уменьшает количество легочных осложнений, но не влияет на неонатальную смертность.

Разработаны показания к ГКС-терапии при хронической стадии БЛД [9]: потребность в высоких концентрациях O₂ (более 50-70%), необходимость высокого PIP при ИВЛ, среднее давление в дыхательных путях MAP более 7-10, стойкий интерстициальный отек (крепитирующие хрипы), грубый фиброз на рентгенограммах или буллы, особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 недель.

Стартовая доза дексазона 0,05-0,1-0,2 мг/кг/сут в течение 72 часов, затем доза уменьшается в 2 раза. Если ребенок отвечает на терапию (FiO₂ снижается на 20% или ребенок может быть отлучен от вентилятора), курс продолжается до 7 дней. При отсутствии эффекта - отмена препарата.

Альтернативой дексазону могут быть ингаляционные ГКС (будесонид (пульмикорт) 400 мкг/сут), у детей после года флутиказон (50 мкг 2 раза в день), или преднизолон (метилпреднизолон) внутрь в дозе 0,5-1 мг/кг/сут, которые назначаются при среднетяжелой и тяжелой форме БЛД при наличии признаков воспаления, стойкого бронхообструктивного синдрома до клинического или рентгенологического улучшения курсами от 3 месяцев до 1-2 лет.

Бронходилататоры улучшают функцию легких за счет уменьшения тонуса гладких мышц

и их гипертрофии, улучшения оксигенации (объективный параметр). Наиболее оптимальным препаратом в данном случае является эуфиллин в поддерживающей дозе 1,5-3 мг/кг 2-3 раза в день. Он оказывает бронхорасширяющее действие, стимулирует дыхательный центр, улучшает растяжимость легких, сократительную функцию диафрагмы, диурез, снижает легочное сосудистое сопротивление. Однако эуфиллин имеет множество побочных эффектов, среди которых наиболее часто встречаются возбуждение и тахикардия. Наименьшее количество побочных эффектов при неплохой эффективности у беродуала [7,9].

С антиоксидантной и антиокислительной целью рекомендуется использовать витамин А (внутримышечно 5000 МЕ 3 раза в неделю в течение 4 недель). Доказано, что при этом снижается кислородозависимость и смертность [9].

Критерии для оценки эффективности терапии БЛД:

1. Кислотноосновное состояние.
2. Рентгенологические изменения (контроль 1 раз в месяц до стойкой стабилизации или регрессии изменений).
3. Прибавка массы тела.
4. Данные физикального обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Т., Рындин А.Ю. // *Вопр. практ. педиатрии*. - 2007. - Т.2, №4. - С.61-64.
2. Богданова А.В., Бойцова Е.В. // *РМЖ*. - 2002. - № 10(5). - С. 262-264.
3. Володин И.М. // *Педиатрия*. - 2004. - № 5. - С. 19-22.
4. Грипти М.А. *Патофизиология легких*. - М.; СПб., 2000.
5. Дементьева Г.М., Кузьмина Т.Б., Балева Л.С. и др. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. - 1997. - № 1. - С.21-24.
6. Дементьева Г.М., Рюмина И.И. *Бронхолегочная дисплазия у новорожденных. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева*. - М., 2002. - С. 18-22.
7. Клячкина И.Л. // *Лечащий врач*. - 2005. - № 8. - С. 19-24.
8. Овсянников Д.Ю. // *Вопр. практ. педиатрии*. - 2007. - Т. 2, № 1. - С.13-17.
9. Овсянников Д.Ю. // *Вопр. практ. педиатрии*. - 2007. - Т.2, № 4. - С. 32-39.
10. Панкратов Л.Г., Шабалов Н.П., Любименко В.А. // *Вопр. практ. педиатрии*. - 2006. - Т.1, №6. - С.34-43.
11. Попова Е.Н., Фомин В.В. // *Лечащий врач*. - 2006. - № 8. - С. 17-21.
12. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (проект практических рекомендаций) // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2007. - Т.2, № 3. - С.46-61.
13. Старевская С.В. *Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинкорентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дис.... канд. мед. наук*. - СПб., 2001.
14. Харченко М.В. и др. // *Вопр. практ. педиатрии*. - 2006. - Т.1, № 2. - С.20-26.
15. Bankalary E., Abdenour G. E., Feller R., Gannon G. *Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation*. - *J. Pediatr*. - 1979. - Vol. 95. - P. 819-823.
16. Davis J.M., Rosenfeld W.N. *Bronchopulmonary dysplasia*. In: MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D.; eds. *Avery's Neonatology*. - N.-Y, 2005. - P. 578-599.
17. Frank LII *Clinic perinatol*, -1992. - Vol. 19. - P. 541-561.
18. Jobe A.H., Bankalary E. // *Amer. J. Repir. Crit. Care Med*. - 2001. - Vol. 163. - P.1723-1729.