

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.А. Устинович, Ю.А. Устинович

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Учебно-методическое пособие



Минск 2003

УДК 616.233/24-007.17-053.35 (075.8)

ББК 57.33 я 73

У 80

Авторы: доц. 2-й каф. детских болезней А.А. Устинович; доц. каф. неонатологии и медицинской генетики Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю.А. Устинович

Рецензент канд. мед наук, доц. В.И. Твардовский

Утверждено Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 09.04. 2003 г., протокол № 6

Устинович А.А.

У 80 **Бронхолегочная дисплазия у новорожденных и детей раннего возраста: Учеб.-метод. пособие / А.А. Устинович, Ю.А. Устинович. – Мн.: БГМУ, 2003. – 18 с.**

ISBN 985-462-223-1

Отражает современные данные об этиологии и факторах риска развития бронхолегочной дисплазии, указаны особенности морфологии и критерии диагностики данной патологии, представлены современные методы лечения и профилактики заболевания.

Предназначено для студентов 5-6 курсов лечебного и педиатрического факультетов, для врачей-стажеров, клинических ординаторов, врачей-неонатологов.

УДК 616.233/24-007.17-053.35 (075.8)

ББК 57.33 я 73

ISBN 985-462-223-1

© Белорусский государственный
медицинский университет, 2003

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких, развивающееся в исходе неонатальных дыхательных нарушений, обусловленное формированием грубых фиброзных изменений в легких, приводящих к длительной кислородозависимости.

Впервые описана в 1967 году Уильямом Норсвеем на основании наблюдения за группой (32 чел.) глубоко недоношенных детей, перенесших тяжелую болезнь гиалиновых мембран (БГМ) и нуждавшихся в кислородотерапии с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на протяжении более месяца жизни. У всех этих детей развилось патологическое состояние, характеризующееся грубыми фиброзными изменениями в легких, эмфиземой и бронхиолитом.

Частота БЛД значительно варьирует в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении ребенка, наличия и тяжести БГМ и других патологических состояний, требующих ИВЛ. Чем меньше гестационный возраст и вес при рождении, тем чаще у таких детей развивается БЛД. Так, у детей с массой при рождении более 2000 г частота БЛД — 1%, 1001–1500 г — 3–16%, 751–1000 г — 15–44%, менее 750 г — 75%.

Среди всех детей, перенесших БГМ, частота БЛД составляет 1–8%, но при использовании ИВЛ в лечении БГМ частота возрастает до 9–21%.

Этиология и патогенез

БЛД — мультифакториальное заболевание. В настоящее время выделены *причины, имеющие решающее значение в формировании БЛД:*

- незрелость легких;
- баротравма при ИВЛ или ВВЛ;
- токсические эффекты кислорода.

Факторы риска развития заболевания:

- БГМ;
- интерстициальная эмфизема;
- отек легочной ткани вследствие:
 - а) открытого артериального протока со сбросом крови слева направо;
 - б) избыточного назначения жидкости при проведении инфузионной терапии в первые дни жизни;
- дефицит антиоксидантных систем;
- внутриутробные инфекции;
- генетическая предрасположенность к БЛД.

В историческом плане главенствующую роль в формировании БЛД изначально отводили высокой концентрации кислорода при проведении ИВЛ. В дальнейшем обратили внимание на более высокую частоту формирования БЛД при использовании высоких величин давления на вдохе («пикового» давления) при проведении ИВЛ.

Поскольку частота и степень тяжести БЛД тесно коррелирует с гестационным возрастом, т. е. со зрелостью легких, для понимания патогенеза заболевания необходимо знание этапов развития легких плода и особенностей газообмена плода и новорожденного.

Эмбриогенез легких

В период эмбрионального развития воздухоносные пути впервые появляются как выпячивание первичной кишки, внедряющееся в мезодерму. Сложное взаимодействие между эпителиальными клетками и мезенхимой приводит к формированию бронхиальных путей. К 16-ти неделям гестационного развития формируются бронхи 20–24 порядка. Далее идет формирование терминальных бронхиол, из которых развиваются ацинусы, представляющие собой газообменные структуры легких. В конечном итоге каждый ацинус состоит из 3–4 респираторных бронхиол, альвеолярных протоков, альвеолярных сакул и альвеол.

Изначально будущие ацинусы выстланы кубическим эпителием. К 20 неделям гестационного развития начинают обнаруживаться гранулярные пневмоциты — альвеоциты II типа — будущие продуценты сурфактанта. Альвеоциты I типа, участвующие в газообмене, формируются к 24 неделям гестации.

Параллельно идет развитие газообменных капилляров легких. К 19–20 неделям внутриутробного развития происходит контакт мембран альвеол и капилляров, что является основой постнатальной жизнеспособности ребенка. До 23–24 недель гестации альвеолярно-капиллярный барьер анатомически и функционально не совершенен и не способен обеспечить газообмен преждевременно родившегося ребенка.

Формирование примитивных альвеол происходит примерно к 28 неделям внутриутробного развития. Параллельно идет истончение интерстиция легочной ткани. Между 30 и 36 неделями гестации субсакулы трансформируются в альвеолы, имеющие очень тонкий интерстиций, что облегчает газообмен. К рождению в срок сформировано примерно 50 миллионов альвеол. После рождения формирование альвеол продолжается до 3-х лет и количество их достигает 300 миллионов (как у взрослых)

Для нормального развития легких необходимы следующие условия:

1. *Адекватный объем амниотической жидкости.* Препятствуют этому олигогидроамнион при агенезии почек, разрыв плодных оболочек, экстраамниотическое развитие плода.

2. *Адекватный объем грудной полости.* Он снижается при ряде патологических состояний: диафрагмальной грыже, кистах и опухолях грудной полости, дистрофии грудной клетки, кровоизлияниях или выпоте в плевральную полость.

3. *Адекватные дыхательные движения плода.* Внутриматочная экскурсия грудной клетки нарушается при анэнцефалии, пороках развития спинного мозга, патологии периферической нервной системы, пороках развития диафрагмы, нейро- и миопатиях.

При преждевременном рождении структурная и метаболическая незрелость легких, недостаток сурфактанта приводят к растяжению дыхательных путей, увеличению проницаемости эпителия и развитию некроза легочной ткани с формированием интерстициальной эмфиземы. Существует также анатомическая особенность легких новорожденного, обуславливающая высокую частоту

развития у него дыхательных нарушений. Это отсутствие коллатеральных воздухо-проводящих путей. Легкие взрослого человека имеют анатомические сообщения, позволяющие воздуху попадать в участки легких дистальнее места обструкции. Описаны три типа сообщений: межальвеолярные, бронхиолоальвеолярные и между бронхиолами. Таких коммуникаций не обнаруживается у детей раннего возраста. Отсутствие путей для коллатеральной вентиляции у новорожденного обуславливает повышенный риск ателектазов или эмфиземы, а также нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений.

Особенности газообмена плода и новорожденного ребенка

Доставка кислорода к тканям зависит:

- от концентрации гемоглобина в крови,
- сатурации (насыщения) гемоглобина кислородом;
- от сердечного выброса.

У плода сатурация гемоглобина ниже, чем у новорожденного и составляет примерно 80% в пупочной вене. Относительную внутриматочную гипоксемию плод компенсирует более высокой концентрацией гемоглобина, т. е. большей кислородной емкостью крови. Однако при этом доставка кислорода к тканям плода значительно ниже, чем у новорожденного и составляет 22 мл/кг/мин против 60 мл/кг/мин у новорожденного. Это обусловлено тем, что 30% суммарного сердечного выброса плода идет к плаценте.

Потребление кислорода тканями плода также имеет свои особенности. Плод потребляет 7 мл/кг/мин кислорода, в то время как новорожденному необходимо 18 мл/кг/мин. Это связано с тем, что плод не нуждается в поддержании температуры тела, поскольку находится в полости матки. После рождения обеспечение терморегуляции и работа дыхания требуют значительных энергетических затрат, что приводит к увеличению потребления кислорода.

Незрелость легких недоношенных детей, их неспособность обеспечить адекватный газообмен, диктуют необходимость оказывать таким пациентам респираторную помощь с использованием при проведении ИВЛ или вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) смеси для дыхания, обогащенной кислородом.

Баротравма легких

Высокое давление в воздухоносных путях, особенно при проведении ИВЛ в жестких режимах, может приводить к механической травме легких с повреждением паренхимы, разрывом альвеол и развитием пневмоторакса и интерстициальной эмфиземы. Колебания температуры и влажности при проведении ИВЛ также нарушают функцию мерцательных ресничек эпителия бронхов.

Токсические эффекты кислорода

Токсические эффекты кислорода были известны с конца XIX-го века, но первые случаи взаимосвязи между токсичностью кислорода и заболеваниями новорожденных были обнаружены в начале 1950-х гг. Тогда впервые были описаны случаи ретинопатии у недоношенных детей, получавших для поддержки дыхания воздушную смесь, содержащую высокие концентрации кислорода (Am J Ophthalmol 1952). Примерно в это же время была выявлена повы-

шенная чувствительность эритроцитов новорожденных к повреждению кислородом.

При оксигенотерапии происходит высвобождение активных форм кислорода. Это свободные радикалы, чьи атомы или молекулы содержат один или более не спаренных электронов. Основными активными формами кислорода являются супероксидный анион ($O_2^{\bullet-}$), пероксид водорода (H_2O_2), липидный пероксид (LOOH), гидроксильный радикал (OH \cdot), а также радикал оксида азота (NO \cdot) и еще одно более крупное соединение — феноксил-радикал ($C_6H_5O^{\bullet}$). Свободные радикалы могут вступать в реакции между собой. Вновь образующиеся молекулы способны трансформировать другие молекулы в токсичные продукты. Они также взаимодействуют с молекулами тканей дыхательной системы посредством цепных реакций, оказывая прямое повреждающее действие на альвеолы и эндотелий.

Дефицит антиоксидантных систем

В организме существует баланс окислительной и антиоксидантной систем. Антиоксидантная система включает в себя ферменты, инактивирующие свободные радикалы, такие как глутатион пероксидаза (GSH-Px), каталаза (Cat) и супероксид дисмутаза (SOD), и неферментные антиоксидантные факторы (витамины А, Е).

Антиоксидантный потенциал плода значительно ниже, чем у старших детей и взрослых. Во внутриутробном периоде отмечается снижение активности ферментов инактиваторов свободных радикалов и многих других компонентов антиоксидантной системы. Исследования демонстрируют, что активность основных ферментов-разрушителей активных форм кислорода, нарастает по мере внутриутробного развития плода.

У плода и новорожденного обнаруживается также недостаточность неферментных антиоксидантных факторов, в т. ч. витамина Е. Общая антиоксидантная активность плазмы крови нарастает в процессе внутриматочного развития, но все равно оказывается низкой при рождении, особенно у недоношенных новорожденных.

Преобладание прооксидантов над антиоксидантами объясняет развитие т. н. «болезни свободных радикалов новорожденного». Это состояние дисбаланса про- и антиоксидантов особенно важно у недоношенных детей не только из-за низкой резистентности организма, но и из-за большего высвобождения активных форм кислорода и повреждения органов и тканей вследствие их незрелости.

Внутриутробные инфекции

В настоящее время доказана роль пренатальных инфекций (уреаплазмоз, ЦМВ, микс-плазмоз, хламидиоз) в формировании БЛД. Обнаружены достоверно большие уровни маркеров воспаления в пуповинной крови детей с РДС, у которых впоследствии развилась БЛД, по сравнению с новорожденным с РДС, но без развития БЛД. При исследовании аспирата из трахеобронхиального дерева в 1-е сутки жизни у детей, находящихся на ИВЛ, уровни интерлейкина-1 (важ-

нейший противовоспалительный цитокин и маркер воспаления) были достоверно выше у тех, у которых впоследствии развилась БЛД. Известно, что ИЛ-1 является фактором роста фибробластов, а фиброзная перестройка всех структур легкого — патоморфологическая основа БЛД.

Генетическая предрасположенность

Выявлены следующие генетические предпосылки формирования БЛД:

- расовая принадлежность — белые;
- пол — мужской;
- наличие генетически детерминированного дефицита протеина В сурфактанта;
- большая частота хронических неспецифических заболеваний легких среди родственников больного БЛД;
- наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям в семье больного с БЛД.

Основные звенья патогенеза

БЛД формируется следующим образом: незрелая легочная ткань подвергается повреждающему действию перекисных соединений, образующихся при кислородотерапии. Отек легких, интерстициальная эмфизема, недостаток сурфактанта нарушают функциональное состояние легочной ткани и вынуждают использовать более жесткие параметры ИВЛ, что усиливает повреждение легких. Вслед за повреждением развивается воспалительная реакция с последующей репарацией в виде пролиферации фибробластов. Нарастание фиброзных изменений в легких сопровождается деформацией сосудистого рисунка, фиброзом стенок сосудов и развитием легочной гипертензии. Возрастающая постнагрузка приводит к гипертрофии правого желудочка и формированию легочного сердца.

Происходят следующие нарушения функции дыхательной системы:

- снижение податливости легочной ткани (*compliance*);
- увеличение динамического сопротивления легочных путей (*resistance*);
- увеличение анатомического мертвого пространства;
- увеличение функциональной остаточной емкости легких (следствие эмфиземы);
- нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и, как следствие вышеназванного — нарушенный газообмен, низкий дыхательный объем, увеличение частоты дыхания, низкое $P_a O_2$, накопление CO_2 .

Патоморфология

У. Норсвей еще в 1967 г. описал 4 стадии формирования БЛД:

1-я (1–3 дни жизни) — выраженный интерстициальный и альвеолярный отек легких с «гиалиновыми мембранами», ателектазами и некрозами эндотелия бронхиол.

2-я (4–10 дни жизни) — ателектазы становятся более распространенными и чередуются с участками эмфиземы, распространяются участки некрозов, некротические массы заполняют воздухоносные пути.

3-я (11–30 дни жизни) — распространенная метаплазия и гиперплазия эпителия и мышечного слоя мелких бронхов, что приводит к прогрессирующей атрофии альвеолярной паренхимы. Выявляются участки эмфиземы, окруженные зонами ателектазов, массивный интерстициальный отек.

4-я (2-й месяц жизни) — массивный фиброз легких с деструкцией альвеол и стенок воздухоносных путей с метаплазией эпителия, гипертрофия мышечного слоя бронхиол, артериол и венул. Формируются буллезные участки в легких с редукцией кровотока, что может приводить к правожелудочковой недостаточности.

Клиника

В начальных стадиях БЛД (в раннем неонатальном периоде) клиника соответствует тяжелому РДС.

Предполагать развитие БЛД на начальных стадиях позволяют следующие симптомы:

- сохраняющаяся кислородозависимость, требующая проведения ИВЛ в «жестких» режимах (высокое давление на вдохе) с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. Попытки смягчения режима вентиляции путем снижения давления на вдохе или концентрации кислорода приводят к дыхательной недостаточности, проявляющейся гипоксемией и гиперкапнией;
- эмфизематозное вздутие грудной клетки (бочкообразной формы);
- одышка, преимущественно экспираторного характера;
- звучные хрипы (могут выслушиваться на расстоянии);
- втяжение податливых участков грудной клетки (межреберий, подреберий);
- кожа бледная, периоральный, акроцианоз, в тяжелых случаях — тотальный цианоз;
- срыгивания, рвота с высоким риском аспирации рвотных масс;
- характерны приступы апноэ с брадикардией;
- правожелудочковая недостаточность с формированием легочного сердца (вследствие легочной гипертензии).

Диагностические критерии БЛД

1. ИВЛ на первой неделе жизни не менее 3-х дней.
2. Клинические симптомы хронического респираторного дистресса, сохраняющиеся более 28 дней, включающие в себя тахипноэ, втяжение подреберий, хрипы.
3. Необходимость в кислородотерапии более 28 дней для поддержания PaO_2 более 50 mmHg.
4. Характерная рентгенологическая картина.

Рентгенологически выделяют 4 стадии формирования заболевания.

I (1-я неделя жизни) — соответствует БГМ.

II (2–3-я недели жизни). На фоне диффузного паренхиматозного затемнения (феномен матового стекла) образуются кистозные просветления, напоми-

нающие губку. Выявляется воздушная бронхограмма, интерстициальная эмфизема.

III (к 4 недели жизни). Видны буллезные участки (кисты) на фоне фиброзных изменений, зон ателектазов.

IV (старше 1 месяца жизни). Формируется так называемое «кружевное» легкое или «пчелиные соты». Плотные очаги (зоны воспаления, склероза) чередуются с кистами. Диафрагма опущена, расширены межреберные промежутки, выявляется кардиомегалия.

Течение БЛД длительное. У большинства пациентов отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6–12 месяцев.

Осложнения БЛД:

- ателектазы (лобарные, сегментарные);
- правожелудочковая недостаточность с возможным формированием легочного сердца;
- повторные обструктивные эпизоды;
- легочные инфекции. Дети, перенесшие БЛД весьма чувствительны к бактериальной и вирусной инфекции, нередко погибают от некротизирующего РС-вирусного бронхита;
- осложнения терапии: стеноз гортани, остеопения, нефролитиаз.

Профилактика и лечение БЛД

Бронхолегочная дисплазия — трудно поддающееся лечению заболевание. Лечение длительное, сложное, многокомпонентное и, к сожалению, нередко безуспешное. Как и большинство других болезней, БЛД легче предупредить, чем лечить.

Меры профилактики и лечения

1. Фармакологическое ускорение созревания легких

Пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома ускоряет созревание системы синтеза сурфактанта и является одним из эффективных методов снижения частоты и тяжести этого заболевания. Рождение ребенка без РДС позволяет избежать ИВЛ, т. е. необходимости травмировать его легкие механически и химически.

Вещества, влияющие на скорость созревания легких.

Ускоряют созревание легких: глюкокортикоиды, АКТГ, тироидные гормоны, героин, аминофиллин, γ -интерферон, цАМФ.

Замедляют созревание легких: инсулин, барбитураты, пролактин, тестостерон (мужской пол плода), гипергликемия.

Пренатальная профилактика РДС с использованием глюкокортикоидной терапии (стимуляция синтеза сурфактанта в легких плода).

Показания для назначения глюкокортикоидов:

- Беременность 24–34 недели, при которой ожидаются преждевременные роды и есть возможность пролонгировать беременность минимум на 24 часа.
- Беременность более 34 недель с доказанной незрелостью легких плода.

Используются:

- Дексаметазон внутримышечно
 - а) по 8 мг двукратно с интервалом 12 часов;
 - б) по 4 мг × 2 раза в сутки в течение 2–3 дней.
- Бетаметазон внутримышечно:
 - а) по 12 мг двукратно с интервалом 24 часа;
 - б) по 6 мг четырехкратно с интервалом 12 часов.

Побочные эффекты пренатального применения глюкокортикоидов.

- угнетающее действие на рост легких и мозга плода;
- угнетение функции надпочечников плода и матери;
- повышенный риск развития инфекционных осложнений при преждевременном излитии околоплодных вод;
 - риск отека легких у беременных женщин при одновременном применении β_2 -агонистов;
 - повышение уровня глюкозы в плазме крови, как матери, так и плода.

Абсолютные противопоказания для глюкокортикоидной профилактики:

- хориоамнионит;
- язвенная болезнь;
- туберкулез.

Относительные противопоказания для глюкокортикоидной профилактики:

- тяжелый гестоз матери;
- недостаточности плаценты;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- сахарный диабет.

Пренатальная профилактика РДС с использованием метаболитов бромгексина.

Одним из альтернативных препаратов, применяемых для ускорения созревания легких плода, особенно при наличии противопоказаний к глюкокортикоидной терапии, является *амброксола гидрохлорид* (препараты амброксол, лазолван, мукосолван). Это вещество хорошо проникает через плаценту, не обладает тератогенным эффектом и имеет низкую токсичность. Вводится матери внутривенно капельно медленно (за 4 часа) в дозе 1000 мг в 250–500 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение трех дней подряд, но не более чем за 5 дней до родов. Повторное проведение курса возможно не ранее, чем через 14 дней.

2. Использование препаратов экзогенного сурфактанта

Применение препаратов экзогенного сурфактанта лежит в основе рациональной этиопатогенетической терапии тяжелого РДС. Этим достигается снижение тяжести и длительности заболевания. Следовательно, сокращается длительность ИВЛ и кислородотерапии в целом.

В настоящее время используют сурфактанты, полученные из легких крупного рогатого скота, окоплодных вод рожениц при операции кесарева сечения и синтетические препараты. Сурфактант вводится интратрахеально через интубационную трубку с использованием зонда.

Оптимальные сроки введения препарата:

- наиболее эффективно введение сурфактанта при рождении или в первые 15 минут жизни;

- крайний срок введения — первые 6–8 часов жизни.

Дозировка. Первое введение — 100 мг/кг, повторное — 50 мг/кг в 4 инстиляции с интервалом в минуту и обязательной ротацией ребенка.

Показания к повторному введению. Повторно сурфактант вводится в случаях, когда после первого введения отмечается положительный эффект и вновь возникают показания к назначению препарата.

Если на первое введение нет положительного эффекта, то повторные инстиляции не показаны.

3. Оптимизация уровня респираторной помощи ребенку

- *Предпочтительно раннее начало респираторной помощи.* Это позволяет сократить ее длительность, ограничиться более мягкими параметрами как по давлению, так и по концентрации кислорода. Если у недоношенного ребенка имеется дыхательная недостаточность (ДН), не полностью купируемая ингаляцией теплой, увлажненной кислородо-воздушной смеси, то необходимо начать СДППД. Раннее начало СДППД часто позволяет ограничиться этим уровнем, остановить прогрессирование РДС и избежать необходимости проведения ИВЛ.

- При проведении ИВЛ необходимо *ограничиться минимально достаточным уровнем пикового давления и минимально достаточной концентрацией кислорода.*

- *Избегать высокого положительного давления в конце выдоха (РЕЕР),* которое используется для поддержания функциональной остаточной емкости легких и оптимизации compliance. Слишком высокое РЕЕР может вызвать баротравму, уменьшить сердечный выброс, нарушить легочной кровоток, увеличить мертвое пространство и снизить compliance.

- *Избегать высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2)*

- *Не использовать длительно FiO_2 более 0,4* и когда потребуется концентрация кислорода менее 0,4 — перейти на подачу кислорода с помощью носовых канюль.

- *Кислородовоздушная смесь должна быть увлажнена и подогрета до 32–34 °С.*

4. Обеспечение достаточной кислородной емкости крови

Ребенку, нуждающемуся в жестких параметрах ИВЛ и высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси необходимо поддерживать уровень гемоглобина не ниже 140 г/л, т. к. анемия ведет к гемической гипоксии.

5. Обеспечение жидкостью и диетотерапия

Суточное количество жидкости ограничивается до 90% ЖП. Избыточная гидратация приводит к нарастанию отечности легочной ткани, ухудшению газообмена. Это вынуждает ужесточать параметры ИВЛ, т. е. способствует дополнительной травматизации легких. При функционировании у пациента открытого артериального протока, возросший легочной кровоток может более значительно влиять на содержание жидкости в легких, увеличивая интерстициальный отек. В мировой практике в такой ситуации отдают предпочтение раннему хирургическому лигированию артериального протока, что улучшает легочную функцию (газообмен), тем самым, снижая необходимость в высоких P_{iO_2} . Этим уменьшается риск развития БЛД.

Без хирургического лечения период интерстициального отека легких может продолжаться даже несколько месяцев, особенно в случае присоединения инфекции.

При сформировавшейся БЛД, дети склонны накапливать жидкость в легких даже при отсутствии ее избыточного поступления. Это вызывает проблемы с питанием. Возникает дисбаланс между потребностью в пище и поступлением жидкости. Дети с БЛД имеют повышенные потребности в калорийном обеспечении, обусловленные незрелостью, повышенной работой дыхания, высоким уровнем метаболизма (дополнительные затраты на энергетическое обеспечение воспалительных реакций), необходимостью роста организма. Для достижения желаемых темпов роста необходимо обеспечить калораж в пределах 120–150 ккал/кг в сутки. Энтеральное обеспечение такого количества калорий с молоком приводит к избыточному поступлению жидкости в организм. Данная проблема объясняет широкое использование диуретиков при БЛД.

6. Мочегонные препараты

Эффекты диуретической терапии:

- оказывают положительное влияние на аэрацию легких и газообмен, что дает возможность снизить параметры ИВЛ (легкие становятся эластичнее, мягче);
- уменьшают нагрузку в малом круге кровообращения (при желудочковой дисфункции или легочном сердце (cor-pulmonale)).

На ранних стадиях заболевания назначается лазикс в дозе 2 мг/кг/сут внутривенно в течение 7 дней

Для длительной терапии применяют:

- 1) гипотиазид в дозе 4 мг/кг/сутки в 2 приема;
- 2) верошпирон в дозе 1,5–3 мг/кг/сут в 2 приема;
- 3) клопамид 0,25–0,5 мг/кг/сут.

Осложнения

- Дисэлектролитемия. Необходимо систематически определять уровни калия, натрия, кальция в сыворотке крови и своевременно корректировать их снижение.
- Кальцификаты почек. Могут возникать при длительном назначении тиазидов и фуросемида. В связи с этим необходим УЗИ и рентгенологический контроль почек 1 раз в 2–3 недели.

7. Антиоксидантная терапия

Применяются витамины А и Е. В ряде исследований показано, что в связи с имеющимся при БЛД дефиците антиоксидантной защиты, применение витаминов А и Е в комплексе терапии снижают риск развития БЛД почти в 2 раза.

- Витамин Е назначается в дозе 10 мг/кг/сут внутримышечно или внутрь. Длительность курса от 7–14 дней до 2 месяцев.

- Витамин А — 1000 МЕ/кг/сутки внутрь или внутримышечно в течение 10–14 дней.

Вместе с тем следует помнить, что антиоксидантный эффект витамина А у данных пациентов снижен вследствие дефицита ретинол-связывающего белка.

8. Стероиды в постнатальной профилактике и лечении БЛД

В настоящее время глюкокортикостероиды (дексаметазон) используются в постнатальном периоде в основном с целью профилактики БЛД. Некоторые авторы предлагают их назначение при интерстициальной эмфиземе легких.

Рассматривается возможность использования ингаляторных форм стероидов (беклометазон, будезонид) в качестве альтернативного лечения или одного из элементов системной терапии стероидами.

Системная стероидная терапия в постнатальном периоде

Системное внутривенное введение стероидных препаратов улучшает функцию легких, особенно их эластичность (compliance) и дает терапевтический эффект уже через 2–3 дня. Он проявляется в сокращении длительности ИВЛ и оксигенотерапии, и, следовательно, уменьшает частоту развития БЛД. Положительный эффект стероидов проявляется также противовоспалительным и диуретическим действием.

Сроки начала лечения. Большая эффективность терапии достигается при ее начале в первую неделю жизни.

Дозировка. Рекомендуемая стартовая доза дексаметазона составляет 0,5–0,6 мг/кг веса в сутки.

Продолжительность лечения. По данным литературы она колеблется от нескольких дней до нескольких недель. В основном предлагается курс лечения 18–42 дня и 12–27 дней с постепенным уменьшением дозировки препарата. Avery предлагает следующую схему лечения: дексаметазон 0,5 мг/кг/сут внутривенно или через рот в 2 приема 3 дня, затем снизить дозу до 0,3 мг/кг/сут на три дня, затем снижать дозу на 10–20% каждые три дня. Примерная схема назначения стероидов приведена в приложении.

При системной терапии стероидами необходимо стремиться к максимально короткому курсу лечения и минимальной дозировке препарата для получения ожидаемого противовоспалительного эффекта. Такой подход обоснован риском возникновения побочных явлений.

Побочные явления.

- Гипергликемия (проявляется у 89% детей). Снижение дозы кортикостероидов позволяет ее купировать.

- Катаболизм белков (что проявляется увеличением концентрации аминокислот в сыворотке и 3-метилгистидина в моче) и снижение синтеза коллагена,

что приводит к выраженной задержке прироста массы тела. Этот эффект наблюдается достаточно часто, но проходит при отмене препарата.

- Задержка роста и развития легких — в основном за счет ограничения деления и формирования бронхиол.

- Повышение артериального давления (наблюдается чаще всего в течение первых 48 часов от начала лечения дексаметазоном).

- Развитие гипертрофической кардиомиопатии. Она достигает максимума к 3-ей неделе лечения, а купируется к 6-й.

- Торможение функции надпочечников. Функция надпочечников восстанавливается через 4 недели после полной отмены стероидных препаратов.

- Иммуносупрессорный эффект дексаметазона (относительно небольшой). Не доказано достоверной разницы в частоте инфекционной заболеваемости недоношенных детей, которые получали 21-дневную стероидную терапию по сравнению с детьми, не получавшими стероиды.

- Осложнения со стороны ЖКТ относительно редки, но могут иметь тяжелое течение. Они проявляются, прежде всего, желудочными кровотечениями и перфорациями.

- Кальциурия и кальцификация почечных канальцев у новорожденных. До настоящего времени нет убедительных доказательств непосредственного влияния стероидной терапии на появление указанных симптомов.

Пульсационная (прерывистая) стероидная терапия.

Первые результаты применения ингаляторных стероидов (беклометазон и др.) у новорожденных с низкой массой тела опубликованы в 1993 году. Авторы отмечали значительное улучшение эластичности легких и уменьшение резистентности дыхательных путей после 28-дневного курса лечения ингаляторными стероидами. Противовоспалительное действие ингаляционных стероидов выражено сильнее, чем у дексаметазона и действуют они непосредственно на легочные альвеолы и мелкие бронхиолы. Ингаляторное применение стероидов оказывает местное воздействие, не вызывая угнетения функции коры надпочечников.

Побочные явления при данном методе лечения:

- временная гиперкапния;
- раздражение гортани;
- воспалительные реакции в области рта;
- временное увеличение языка.

Методы дозировки ингаляторных стероидов (ингалятор и через небулайзер) не отличаются по эффективности и считаются равноценными.

9. Ингаляционные β_2 -адреномиметики в терапии БЛД

Изопротеринол — симпатомиметический препарат, воздействующий исключительно на β -адренорецепторы. β_1 -рецепторы расположены в сердце и обуславливают инотропное и хронотропное действие препарата. Воздействие на β_2 -рецепторы приводит к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных

путей, действие опосредовано через цАМФ. Ингаляция изопротеринола приводит к непродолжительному снижению динамического сопротивления дыхательных путей (resistance), но не влияет на compliance. Действие кратковременное, в пределах 1 часа из-за быстрого метаболизма в печени.

Дозировка: 0,1–0,25 мл 0,05% раствора (0,5–1,25 мг), разводится до 1–2 мл физиологическим раствором; вводится каждые 3–4 часа.

Побочные эффекты:

- тахикардия;
- гипертензия;
- гипергликемия.

Сальбутамол (Albuterol) — специфический агонист β_2 -рецепторов, в настоящее время пользующийся возрастающей популярностью при лечении БЛД. Вызывает как снижение resistance, так и увеличение compliance, вторично, посредством расслабления гладких мышц бронхов. Действует примерно около 4 часов, поскольку устойчив к катехол-О-метилтрансферазе.

Дозировка: 0,02–0,04 мл/кг 0,5%-го раствора, разводится для ингаляции до 1–2 мл физраствором; каждые 4–6 часов.

Побочные эффекты редки, хотя описываются как схожие с таковыми изопротеринола.

Метанпротеренол (Алупент) считается тоже β_2 -специфическим адrenomиметиком, обладает менее продолжительным действием и более низкой β_2 -специфичностью, т. е. может вызывать побочные эффекты со стороны сердца.

Другие ингаляционные препараты

Кромолин-натрий (Интал) не оказывает прямого бронходилатирующего действия, но может использоваться для профилактики бронхоспазма у детей с БЛД. Препарат ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из клеток.

Дозировка: 20 мг ингаляционно каждые 6–8 часов.

10. Системные бронходилататоры

При лечении пациентов с БЛД часто используются *метилксантины* — (*теофиллин*). Исследованиями установлено, что они способны уменьшать resistance и увеличивать compliance легких, за счет бронхорасширяющего действия. Эти вещества выступают как мягкие, слабые диуретики, а также улучшают контрактильность скелетных мышц и диафрагмы. Это особенно важно у длительно вентилируемых детей, у которых может развиваться слабость и атрофия диафрагмы. Улучшение контрактильности скелетных мышц стабилизирует грудную клетку и увеличивает функциональную остаточную емкость легких, что облегчает перевод ребенка на самостоятельное дыхание,

Побочные эффекты:

- ГЭР;
- диарея;
- возбуждение;
- судороги;
- тахикардия;

- гипотензия;
- гипергликемия.

Редкое возникновение и слабая выраженность побочных эффектов делают теофиллин весьма оправданным в комплексе лечения БЛД у недоношенных новорожденных.

11. Легочные вазодилататоры

Нифедипин — блокатор кальциевых каналов, уменьшающий сопротивление сосудов легких у детей с БЛД, препятствуя развитию легочной гипертензии.

Дозировка: 0,5 мг/кг × 4 раза в сутки в через рот.

Побочные эффекты:

- сосудистая гипотония в большом круге кровообращения;
- снижение контрактильности миокарда.

12. Антибиотикотерапия

Антибиотикотерапия применяется, в основном, как симптоматическое лечение при присоединении инфекции.

Исследованиями последних лет установлена роль *Ureoplasma ureolyticum* в патогенезе БЛД. Имеются публикации, подтверждающие снижение тяжести течения БЛД на фоне терапии эритромицином. Но это нуждается в дальнейшем исследовании.

Летальность при БЛД составляет 15–32%.

Исходы БЛД

- длительная O_2 -зависимость;
- частые инфекции дыхательных путей с обструктивным синдромом и гиперреактивностью бронхов;
- легочная гипертензия и формирование легочного сердца;
- высокая частота заболеваний среднего уха; стенозов трахеи;
- задержка физического и прикомоторного развития.

Примерная схема дексаметазона для лечения БЛД

Дни	Доза мг/кг
1.	0.5 мг/кг
2.	0.5 мг/кг
3.	0.5 мг/кг
4.	0.3 мг/кг
5.	0.3 мг/кг
6.	0.3 мг/кг
7.	0.27 мг/кг
8.	0.27 мг/кг
9.	0.27 мг/кг
10.	0.24 мг/кг
11.	0.24 мг/кг
12.	0.24 мг/кг
13.	0.21 мг/кг
14.	0.21 мг/кг
15.	0.21 мг/кг
16.	0.18 мг/кг
17.	0.18 мг/кг
18.	0.18 мг/кг
19.	0.15 мг/кг
20.	0.15 мг/кг
21.	0.15 мг/кг
22.	0.12 мг/кг
23.	0.12 мг/кг
24.	0.12 мг/кг
25.	0.1 мг/кг
26.	0.1 мг/кг
27.	0.1 мг/кг
28.	0.1 мг/кг
30.	0.1 мг/кг
32.	0.1 мг/кг
34.	0.1 мг/кг

Учебное издание

Устинович Алла Анатольевна
Устинович Юрий Анатольевич

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А.А. Устинович
Редактор Н.А. Лебедко
Компьютерная верстка О.Н. Быховцевой

Подписано в печать 10.04.03. Формат 60×84/16. Бумага писчая. Печать офсетная.
Гарнитура «Times». Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,15. Тираж 200 экз. Заказ 436.

Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусский государственный медицинский университет
ЛВ № 410 от 08.11.99; ЛП № 51 от 17.11.02.
220050, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.



