

Е.В. ВОЛЯНЮК, А.И. САФИНА, С.А. ЛЮБИН

Казанская государственная медицинская академия

616.235-007.17

## Современные подходы к диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии

**Волянюк Елена Валерьевна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии

420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел. (843) 562-52-66

*Статья содержит обзор данных литературы по этиологии, патогенезу и диагностике бронхолегочной дисплазии у новорожденных. Приводятся доказательные методы лечения данного заболевания с позиции современной медицины.*

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, гестационный возраст, респираторный синдром.

**E.V. VOLYANYUK, A.I. SAFINA, S.A. LUBIN**

Kazan State Medical Academy

## Current approaches to diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia

*This article contains a review of the literature on the etiology, pathogenesis and diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in infants. Conclusive methods treatment of this disease from the position of modern medicine are provided.*

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, gestational age, respiratory syndrome.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает это заболевание с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол [2, 3]. Проявляется БЛД зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; для него характерны специфические рентгенологические изменения в первые месяцы жизни и регресс клинических проявлений по мере роста ребенка.

Частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Так, у детей с весом при рождении 501-750 г, по результатам различных исследований, БЛД отмечается в 35-67%, а у детей с массой тела 1251-1500 г при рождении — в 1-3,6% случаев [1]. Первоначально БЛД рассматривалась как результат повреждающего действия кислорода и

ИВЛ на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле А. Philip (1975): «кислород+давление+время». В настоящее время БЛД рассматривается как полиэтиологическое заболевание [3, 5]. Факторами, способствующими развитию БЛД, являются:

- Сочетание ОАП и инфекции
- Тяжелое течение СДР
- ОАП
- Интерстициальная эмфизема
- Низкая масса тела (<1500 г)
- Гестационный возраст (<32 недель)
- Инфекции (респираторные, сепсис)
- Продолжительная ИВЛ
- ВЖК III-IV степени
- Белая раса
- Перегрузка жидкостью
- Мужской пол
- Оценка по шкале Апгар <5 баллов
- Семейный анамнез (бронхиальная астма, аллергия)



Таблица 1. Критерии тяжести БЛД

Степень тяжести	Критерии тяжести		
	анамнестические*	клинические	рентгенографические
Легкая	Дыхание комнатным воздухом	Симптомы бронхообструкции отсутствуют	Вздутие грудной клетки отсутствует
Среднетяжелая	Потребность в кислороде менее 30%	Симптомы бронхообструкции умеренно выражены, одышка при физической нагрузке	Вздутие грудной клетки имеется, локально — фокусы повышенной прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	Потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным положительным давлением	Симптомы бронхообструкции выражены вне обострения, одышка в покое	Вздутие грудной клетки выражено, буллы, множественные участки пневмосклероза

\*Примечание: уточняется состояние кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 недели гестации) или в 56 дней жизни (у детей, рожденных после 32 недель гестации)

#### Патогенез БЛД складывается из нескольких этапов:

- экспозиция повреждающих стимулов (баротравма, токсическое действие кислорода, инфекция, гипоксия, ишемия-реперфузия, перегрузка сосудистого русла объемным кровотоком);

- прямое локальное повреждение этими агентами, ведущее к деструкции и гибели клеток;

- ответ сигнальной системы, запускающей воспаление и вызывающей отек легочной ткани (цитокины и др. медиаторы);

- разрешение альвеолита у тех, кто демонстрирует выздоровление или его персистирующее у тех, кто развивает БЛД;

- поступление мононуклеарных клеток и пролиферация фибробластов с последующим фиброзом;

- одновременные изменения морфологии легких: дыхательных путей с метаплазией, воспалением и гипертрофией гладкой мускулатуры, редукцией капиллярного кровотока с развитием гипертрофии гладкой мускулатуры артерий, гиперчувствительной к гуморальным стимулам.

Согласно принятой классификации, БЛД подразделяют по форме, тяжести и периоду болезни (обострение, ремиссия) [2]. По форме различают БЛД доношенных и БЛД недоношенных.

**Классическая (старая)** форма развивается у тех недоношенных, которым не использовали препаратов сурфактанта для профилактики синдрома дыхательных расстройств и применяли жесткие режимы ИВЛ. На рентгенограммах имели место вздутие легких, фиброз, буллы.

**Новая (постсурфактантная)** форма развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, которым с профилактической целью применяли препараты сурфактанта, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологическую картину характеризует гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия.

БЛД детей, рожденных в срок, клинически и рентгенологически сходна с классической формой этого заболевания.

Значимые для диагностики сроки — 28 дней жизни (36 недель постконцептуального возраста для детей, рожденных до 32 недель, или 56 дней жизни для детей, рожденных после 32 недель гестации).

Диагноз «БЛД» правомерен в качестве самостоятельного только у детей в возрасте до 3 лет, в более старшем возрасте БЛД указывают лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе [2]. В возрасте до 28 суток жизни диагноз «БЛД» не может быть установлен, в эти сроки правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска» [1, 4].

По тяжести БЛД подразделяют на легкую, средней тяжести и тяжелую (табл. 1.).

Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием осложнений. К осложнениям БЛД относятся: хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, гипотрофия, остеопороз, анемия.

Специфических клинических проявлений БЛД нет. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ до 80-100 в минуту, цианоз, эмфизема, ретракция ребер, стойкие физикальные изменения в виде удлиненного выдоха, сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов, возможен стридор) у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. Эта зависимость от кислорода и ИВЛ может проявляться по-разному.

Диагноз БЛД объединяет широкий ряд клинических проявлений и изменений на рентгенограмме [1, 3, 5]. В легких случаях можно наблюдать лишь невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1-2 недель, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния. Снять ребенка с ИВЛ не удастся в течение нескольких месяцев, характерны реинтубации. Как правило, основания для подозрения на БЛД возникают, когда ребенку требуется ИВЛ, особенно с положительным давлением в конце выдоха, в течение более 1 недели. Кашель, стойкие признаки бронхообструктивного синдрома сохраняются у больных на фоне уже самостоятельного дыхания.

Цели лечения БЛД включают минимизацию повреждения легких, предупреждение гипоксемии, в особенности в связи с усилением при ее развитии спазма легочных сосудов и легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхообструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких [1, 8]. Превентивная терапия нацелена на предотвращение или минимизацию повреждения легких и стимуляцию их роста. Для этого используют ряд лекарственных препаратов и немедикаментозных патогенетически обоснованных вмешательств.

#### К факторам, снижающим вероятность БЛД, относятся:

- Антенатальные курсы кортикостероидов
- Раннее применение дыхания с постоянным положительным давлением (CPAP — continuous positive airway pressure)
- Ранняя терапия сурфактантом



● Ранняя диагностика и медикаментозное лечение открытого артериального протока

- Предупреждение гипергидратации
- Витамин А
- Жесткий контроль уровня оксигенации крови
- Достижения в технологии ИВЛ (мягкая вентиляция, агрессивный уход от ИВЛ)
- Медикаментозная терапия дыхательной недостаточности (диуретики, кортикостероиды)
- Предупреждение инфекции

Рациональная этиопатогенетическая терапия РДС у недоношенного новорожденного подразумевает использование препаратов экзогенного сурфактанта. Этим достигается снижение тяжести и длительности заболевания. Следовательно, сокращается длительность ИВЛ и  $O_2$ -терапии в целом.

По некоторым данным [3, 9], положительный эффект оказывает использование параллельно с сурфактантной терапией РДС препаратов амброксола гидрохлорида. Они имеют широкий диапазон терапевтического действия, суточная доза может достигать 10 мг/кг в виде пролонгированной инфузии (курс 5-7 дней).

Бесспорно, важным моментом является подбор оптимального уровня респираторной помощи ребенку. В настоящее время уже не вызывает дискуссий тот факт, что раннее начало респираторной помощи позволяет сократить ее длительность, ограничиться более мягкими параметрами как по давлению, так и по концентрации кислорода [1, 10]. Клиническая ситуация, в которой у недоношенного ребенка имеется дыхательная недостаточность, но полностью купируемая ингаляцией теплой, увлажненной кислородо-воздушной смеси, должна решаться в пользу начала спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением (CPAP). Раннее начало CPAP часто позволяет ограничиться этим уровнем, остановить прогрессирование РДС и избежать необходимости проведения ИВЛ. При проведении ИВЛ необходимо стремиться ограничиться минимально достаточным уровнем пикового давления и минимально достаточной концентрацией кислорода. Режим положительного давления в конце выдоха (PEEP) используется для поддержания функциональной остаточной емкости легких и оптимизации compliance. Слишком высокое PEEP может вызвать баротравму, уменьшить сердечный выброс, нарушить легочный кровоток, увеличить мертвое пространство и снизить compliance.

Особую проблему представляет перевод ребенка с ИВЛ на самостоятельное дыхание. Процесс длительный, предполагает медленное снижение параметров вентиляции, перевод ребенка на CPAP через интубационную трубку, затем через назальные канюли. Параллельно назначаются метилксантины для стимуляции дыхательной активности и увеличения контрактильности дыхательной мускулатуры.

При длительно сохраняющейся зависимости от высоких концентраций кислорода, жестких параметров ИВЛ часто встает вопрос об обеспечении достаточной кислородной емкости крови [10, 11]. До настоящего времени не определен идеальный уровень гемоглобина для критически больных новорожденных детей. Вопрос о целесообразности трансфузии эритроцитов рассматривается при уровне гематокрита ниже 30%. Тенденция последнего времени заключается в стремлении к минимизации гемотрансфузий. В качестве альтернативных методов, предупреждающих анемию недоношенных детей, используются эритропоэтин (250 ЕД/кг три раза в неделю, длительным курсом) и препараты железа, а также микрометодики лабораторных исследований, ограничивающие объем крови, забираемой для анализов. Важным моментом в комплексном лечении БЛД является организация питания новорожденных и недоношенных детей [4, 11].

Выздоровление от БЛД наступает по мере роста легочной ткани и перестройки сосудистого русла. Благоприятные темпы роста обеспечивает повышенная калорийность питания и достаточное содержание в нем белка (соответственно 140-150 ккал/кг и 3-3,5 г/кг в сутки). При энтеральном питании грудным молоком желательнее использовать усилители грудного молока, которые позволяют получить максимальную калорийность. Если недоношенный ребенок находится на искусственном вскармливании, применяются смеси для недоношенных детей, причем предпочтительнее питание с наибольшим содержанием сыровоточных белков.

Задержка жидкости нередко встречается у пациентов с БЛД. Известно, что большие объемы внутривенных вливаний часто используют у недоношенных для обеспечения адекватной потребности в жидкости (увеличение неощутимых потерь) и калоража. Чрезмерное введение жидкости может быть связано с персистирующим открытым артериальным протоком (ОАП) и отеком легких, который может лежать в основе повышенных концентраций кислорода и потребности в ИВЛ, увеличивая риск развития БЛД [1, 4]. Исследования показали, что дети с БЛД не переносят объема инфузии более, а иногда и менее чем 150 мл/кг [1, 3].

Повышенная сосудистая проницаемость с последующим развитием отека легких на ранней стадии заболевания оправдывает широкое применение диуретиков в терапии БЛД [7, 10]. Системное введение петлевых диуретиков (фуросемид) может на короткое время увеличить возможности легких и снизить их резистентность, облегчая режимы вентиляции и вызывая транзиторное улучшение газов крови у вентилируемых и неинтубируемых детей. Вместе с тем длительное их применение вызывает побочные реакции.

Применение фуросемида у недоношенных с БЛД в дозе 1 мг/кг улучшает комплаенс легких и снижает резистентность дыхательных путей на 1 час.

При назначении диуретиков необходимо помнить о риске развития дисэлектролитемии. Внутривенно фуросемид показан на ранних стадиях, при терапии выраженного интерстициального отека легких. Длительная пероральная терапия диуретиками более оправдана с использованием таких препаратов, как спиронолактон, дихлотиазид. Они меньше нарушают электролитный баланс. Дозировки: спиронолактон внутрь 1,5-3,0 мг/кг/сут, дихлотиазид внутрь 2-3 мг/кг в сутки в 1-2 приема, при длительном применении возможно назначение через день.

Дексаметазон прочно вошел в практику лечения новорожденных с БЛД с 1980 года. Результаты клинических исследований показали, что плановое назначение дексаметазона недоношенным с очень низкой массой тела (ОНМТ), находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в уменьшает потребность в высоком  $FiO_2$  и длительность ИВЛ и частоту развития БЛД [7, 8]. Существует сколько объяснений действия стероидов, улучшающих функции легких у детей с БЛД: стимуляция синтеза сурфактанта, уменьшение отека дыхательных путей, снижение проницаемости капиллярной стенки, поддержка  $\beta$ -адреноэргической активности. Однако статистические исследования показали, что терапия дексаметазоном имеет ранние и поздние побочные эффекты. К ранним осложнениям относят повышение частоты нозокомиальных инфекций (в том числе кандидозов), перфорационных кровотечений из желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертрофической кардиомиопатии. Отмечают также задержку роста, транзиторную супрессию функции надпочечников. Отдаленные осложнения включают снижение объема серого вещества головного мозга на 35%, повышение частоты возникновения слепоты и детского церебрального паралича, ухудшения психомоторного развития. Токсичность дексаметазона выражена при назначении его



в первые 96 часов жизни. В связи с этим использование дексаметазона в лечении детей с ЭНМТ в настоящее время сократилось [1, 3]. **Основная** идея современных рекомендаций: начало терапии дексаметазоном не ранее 7-го дня жизни, использование наименьших его доз и самым коротким курсом. Дексаметазон назначают детям с гестационным возрастом менее 30 недель, на 10–14–30-й дни жизни при отсутствии инфекционного процесса, в особенности грибковой колонизации. Стартовая доза 0,05–0,1–0,2 мг/кг/сутки каждые 12 часов. Через 48 часов дозу уменьшают вдвое. Длительность курса 7 дней. Если ответа на терапию в течение 72 часов нет, стероиды отменяют.

Альтернативой системному применению дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС) [1, 10]. Последние годы отмечены появлением публикаций, посвященных лечению ингаляторными препаратами (беклометазон и др.). Их противовоспалительное действие намного сильнее по сравнению с дексаметазоном, и действуют они непосредственно на легочные альвеолы и мелкие бронхиолы. Ингаляционное применение стероидов оказывает местное воздействие, не вызывая эффекта торможения функции коры надпочечников. Побочными явлениями при данном методе лечения отмечаются временная гиперкапния, раздражение гортани, воспалительные реакции в области рта, временное увеличение языка. Первые результаты применения ингаляторных стероидов у новорожденных с низкой массой тела опубликованы в 1993 году. Авторы отмечали значительное улучшение эластичности легких и уменьшение резистентности дыхательных путей в течение 1–2 недель после 28-дневного курса лечения ингаляторным стероидом.

Ингаляции будесонида (400 мкг/сут) через компрессионный небулайзер, беклометазона (100–125 мкг 2 раза/сут) через спейсер (аэрокамбер) можно проводить через контур аппарата ИВЛ, маску и кислородную палатку [3, 9, 10]. Обычно ИКС назначают на срок от 3 дней до 3 недель и дольше.

Назначение небулизированного будесонида приводит к положительной динамике всех клинических проявлений заболевания (ликвидация тахипноэ и одышки в покое, урежение эпизодов бронхообструкции, снижение числа обострений и госпитализаций в связи с ними) а также к уменьшению гипоксемии и снижению степени тяжести заболевания [9, 10].

При лечении пациентов с БЛД часто используются метилксантин — теофиллин, кофеин. Проведенными исследованиями установлено, что эти препараты способны уменьшать резистентность и увеличивать комплаенс легких, преимущественно за счет прямого бронхорасширяющего действия. Эти вещества выступают и как мягкие, слабые диуретики, а также улучшают контрактильность скелетных мышц и диафрагмы.

Применение кофеина приводит к более быстрой экстубации и сокращению срока кислородозависимости [3, 10]. Цитрат кофеина сначала вводится внутривенно в дозе 20 мг/кг, затем в поддерживающей 5–10 мг/кг с переходом на пероральное применение при полном энтеральном питании.

Эуфиллин внутривенно назначается в дозе насыщения 6 мг/кг, которую следует вводить не болюсно, а титрованием за 10–30 минут. Поддерживающая доза составляет 2,5–3,5 мг/кг внутривенно, которую вводят два раза в сутки. У детей с БЛД гипертрофированы гладкие перибронхиальные мышцы, что лежит в основе положительного действия бронходилататоров. Ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты и антихолинергетики, обладая синергическим действием, способны временно улучшать функцию легких.

В целом, несколько лучшие результаты были получены при использовании комплексного препарата «Беродуал», на фоне применения которого было отмечено снижение гипервозбудимости нервной системы, реже возникала тахикардия.

У недоношенного новорожденного отмечается дефицит ретинола. Простой дотацией витамина А проблему не решить,

поскольку имеет место дефицит ретинол-связывающего белка. Несмотря на это, некоторыми авторами рекомендуется проводить коррекцию: 2000 МЕ витамина А ежедневно в мышечно 14 дней. По данным некоторых исследований, это почти в два раза снижает риск развития БЛД [4, 8]. В то же время другие авторы не отмечают столь значительного положительного эффекта.

Для коррекции гиповитаминоза Е рекомендуется 25–75 МЕ ежедневно всем недоношенным новорожденным с РДС в течение 2 месяцев жизни.

У детей с БЛД сложно исключить присоединение инфекции, поэтому все они получают повторные курсы препаратами антибиотиков широкого спектра действия. Последние следует отменить через 2–3 дня после того, получено лабораторное подтверждение отсутствия инфекции.

В настоящее время большинство детей с БЛД выживают. Тем не менее у этих пациентов длительно сохраняются проблемы, связанные с повышенным риском респираторных инфекций, гиперреактивностью бронхов, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (легочное сердце) и неврологические расстройства [3, 11]. Эти дети составляют группу риска повышенной смертности от легочных проблем в течение 2 лет жизни.

Инфекция нижних дыхательных путей в первый год жизни имеет особый риск для детей, которые имели БЛД в неонатальном периоде. У них наиболее вероятно развитие респираторно-синцитиально (RSV) положительного бронхолита, который обуславливает наиболее тяжелую дыхательную недостаточность. Использование анти-RSV вакцины поливикумаб (синагис) является перспективным профилактическим направлением [1].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия / Учебно-методическое пособие под редакцией академика Володина Н.Н. — М.: ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава, 2010. — 56 с.
2. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Доктор. Ру, 2009. — № 1. — С. 7–13.
3. Овсянников Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине / Вопросы практической педиатрии, 2009. — Т. 4. — № 4. — С. 30–40.
4. Шишко Г.А., Устинович Ю.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Учебно-методическое пособие для врачей. — Минск, 2006. — 32 с.
5. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Europ Respir Monthly* 2006; 37: 217–33.
6. Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. Seshia M. M.K., Mullert M.D. eds. *Avery's Neonatology*. 6th. Williams & Wilkins. 2005; 578–99.
7. Spitzer A.R., Fox W.W., Delivoria-Papadopoulos M. Maximum predicting recovery from respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediat*, 1981; 98: 476–9.
8. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L. et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
9. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Педиатрия, 2007. — № 4. — С. 35–42.
10. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни / Российский педиатрический журнал, 2008. — № 4. — С. 10–16.
11. Kavvadia V., Greenough A., Dimitriou G. et al. Randomised trial in ventilated very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 2000.