

Бронхолегочная дисплазия: клинико-функциональные последствия у детей, подростков и молодых взрослых

Е.В. Бойцова¹, Е.Ю. Запевалова¹, Д.Ю. Овсянников²

¹ НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² Кафедра педиатрии РУДН, Москва

В обзоре литературы на основании литературных и собственных данных представлена характеристика клинических и функциональных последствий бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей, подростков и молодых взрослых. Приведенные данные свидетельствуют о длительном сохранении нарушений функции дыхания, включающих нарушение бронхиальной проходимости, снижение диффузионной способности легких, гиперинфляцию и бронхиальную гиперреактивность у этих пациентов в старшем возрасте. Обосновано отнесение пациентов с БЛД в анамнезе к группе риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, последствия, функция внешнего дыхания, рентгенография, взрослые.

В 2012 г. наша страна перешла на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения, предписывающие регистрацию новорожденных, родившихся с массой выше 500 г. Одними из ведущих патологических состояний, развивающихся у недоношенных детей, являются респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия (БЛД) [1, 2]. Изучение влияния респираторных проблем детей, родившихся недоношенными, на дальнейшее развитие и патологию легких представляют большой интерес для педиатрической и терапевтической пульмонологии.

При классической БЛД воспаление и деструкция сравнительно зрелых легочных структур приводят к повреждению дыхательных путей и легочной паренхимы с развитием фиброза. Главная особенность новой БЛД — диффузное уменьшение альвеолярного развития и клинически значимая потеря поверхности газообмена. При этом повреждение дыхательных путей, выраженность воспаления и фиброза обычно слабее, чем при классической форме [3]. Хотя патофизиологические основы болезни изменились в последние годы, у младенцев как с классической, так и с новой БЛД имеются нарушения легочной вентиляции и газообмена.

В раннем периоде БЛД характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами. В дальнейшем, согласно существующему представлению, происходит «перерастание болезни», уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания или даже нормализация функции внешнего дыхания (ФВД) по мере роста ребенка. Попытки научно оценить

последствия БЛД у подростков и взрослых предпринимались в отдельных исследованиях, однако до настоящего времени исходы заболевания, его значение для респираторной патологии детей и взрослых точно не определены.

Клинические симптомы

Известно, что дети с классической БЛД имеют повторные эпизоды свистящего дыхания в первые два года жизни, но и после двухлетнего возраста каждый пятый ребенок страдает от рецидивирующей бронхиальной обструкции [2, 4–6]. По данным российских исследований, рецидивирующие обструктивные симптомы при интеркуррентных заболеваниях выявляются у 80–88 % детей с БЛД в возрасте 2–10 лет, при этом стойкие аускультативные симптомы в легких отмечаются в единичных случаях [7–9]. Ряд исследований подтвердили увеличение частоты хронического кашля и свистящего дыхания у детей дошкольного и школьного возраста, рожденных недоношенными и имевших в периоде новорожденности БЛД или пролонгированную ИВЛ [1, 10, 11]. В отдельных работах отмечалось, что и у подростков, и у взрослых с БЛД в анамнезе хронические респираторные симптомы могут сохраняться с периода новорожденности с различной (10–60 %) частотой [12, 13].

Известно, что дети, рожденные недоношенными, также имеют более высокую частоту обструктивных эпизодов в раннем возрасте по сравнению с доношенными [10, 14–17]. Считается, что каждая дополнительная неделя гестации уменьшает риск возникновения бронхиальной обструкции в постнатальной жизни на

10 % [10]. W.H. Northway, впервые описавший БЛД, установил, что из 26 пациентов с БЛД в анамнезе 6 (23 %) имели хронические респираторные симптомы, свистящее дыхание и повторные инфекции нижних дыхательных путей [17]. Большинство исследователей подчеркивают отчетливую тенденцию к клиническому улучшению и постепенному уменьшению частоты или полному исчезновению обструктивных эпизодов [1, 17, 18].

Синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы (БА) у детей с БЛД. В ранних исследованиях БА у матери расценивалась как фактор риска рождения недоношенного ребенка, в последнее время эта связь не нашла подтверждения [19, 20]. В дальнейшем не было обнаружено повышения частоты наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям у детей с БЛД [17, 21]. Маркером эозинофильного воспаления, характерного для БА, считается повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Исследования по определению этого показателя у детей после БЛД подтвердили его низкий уровень [22–24]. Отсутствие полной обратимости симптома свистящего дыхания и нарушений бронхиальной проходимости при лечении бронходилататорами и ингаляционными стероидами, стойкие фиброзные изменения на рентгенограммах грудной клетки у этих пациентов, по мнению большинства авторов, также свидетельствуют против аллергической природы имеющихся симптомов [7, 13, 24, 25].

Показатели функции внешнего дыхания

Основными синдромами нарушения вентилиционной способности легких у детей с БЛД в раннем периоде болезни являются нарушение бронхиальной проходимости, гиперреактивность дыхательных путей, изменение легочных объемов, нарушение эластических свойств и диффузионной способности легких. Подобные нарушения, но менее выраженные, описаны у детей, родившихся недоношенными и не имевших неонатальных респираторных проблем [1, 5, 10].

Мета-анализ 18 исследований ФВД у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших классической формой БЛД в 1990-е гг., установил, что во всех, кроме двух, исследованиях показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель ОФВ₁ составил менее 80 % [1]. Четыре из 18 представленных исследований касались детей с новой БЛД, значения ОФВ₁ у этих пациентов не отличались от значения данного показателя у детей с классической формой болезни [24–27]. В исследовании W.H. Northway с колл. (1990) у 67 % взрослых, имевших БЛД в периоде новорожденности, обнаружены обструктивные изменения показателей ФВД, а у 24 %

регистрировалась необратимая обструкция бронхов. В этой группе отмечалось статистически достоверное снижение показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % ЖЕЛ (МОС_{25–75}), повышение бронхиального сопротивления и частоты выявления бронхиальной гиперреактивности по сравнению с контрольными группами [17]. S.V. Jacob с колл. (1998) изучали показатели ФВД у пациентов в возрасте $10,0 \pm 1,7$ лет с тяжелой БЛД в раннем детстве, по поводу которой они находились на щадящих режимах ИВЛ, но не получали сурфактанта и стероидов. Средние значения ОФВ₁ в этой группе составляли 63 ± 21 %, при этом 20 % из них имели ОФВ₁ менее 40 % должных значений [28]. T. Halvorsen с колл. (2004) обследовал 46 пациентов (средний возраст — 17,7 лет), родившихся с экстремально низкой массой тела, 12 из которых имели БЛД. В этой группе были подтверждены сохраняющиеся нарушения бронхиальной проходимости и бронхиальная гиперреактивность, отмечена тенденция к увеличению обструктивных изменений при более тяжелой болезни в периоде новорожденности [29].

L.W. Doyle с колл. (2001, 2006) наблюдали изменения показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей у пациентов, родившихся недоношенными (с массой тела при рождении менее 1500 г), с БЛД и без БЛД в периоде новорожденности, в возрасте 8, 11 лет и старше 18 лет. При отсутствии БЛД скоростные показатели к 18 годам находились в нормальных пределах. У пациентов с БЛД в анамнезе отмечались достоверно более низкие показатели ОФВ₁, МОС_{25–75}, ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с группой без БЛД во всех возрастах. При сравнении данных, полученных в возрасте 8 и 18 лет, пациенты с БЛД имели существенное снижение скоростных показателей ФВД и статистически отличались от пациентов без БЛД. Также было установлено достоверное снижение значения ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с БЛД к 19 годам жизни по сравнению с показателями исследования, выполненного в 8-летнем возрасте [27, 30, 31].

В работе P.M. Wong с колл. (2008) в группе взрослых пациентов в возрасте от 17 до 33 лет с БЛД в анамнезе только у 3 (14 %) не было обнаружено нарушений при спирографии, остаточный объем легких (ООЛ) был повышен у 28 % обследованных [12]. A.C. Koumbourlis с колл. (1996), оценивая ФВД в динамике у детей в возрасте от 8 до 15 лет, перенесших БЛД, обнаружили признаки обструкции дистальных дыхательных путей у 50 % детей без тенденции к нормализации их с возрастом [32]. Противоположные данные опубликованы M. Blayney с соавт. (1991), в исследовании которых было отмечено значимое улучшение показателя ОФВ₁ при БЛД по мере роста пациентов, этот показатель не отличался от нормы в возрасте 7–10 лет, в то время как ООЛ и ООЛ/ОЕЛ оставались повышенными [33]. При исследовании функции легких у детей школьного возраста с БЛД в анамнезе результаты были значи-

тельно хуже у тех детей, кто перенес в младенчестве РСВ-инфекцию [34].

Данные, полученные при изучении влияния состояния недоношенности на изменения показателей ФВД у пациентов разного возраста, противоречивы. В исследовании А. McLeod с колл. (1996) сравнивались клинические симптомы и результаты спирографии большой группы детей, родившихся недоношенными, в возрасте 8–9 лет и их доношенных сверстников (300 и 590 детей соответственно). Было установлено, что недоношенность связана с более высокой частотой респираторной патологии и более низкими значениями ФЖЕЛ, в то же время скоростные показатели ФВД не отличались в группах, хотя низкие значения показателя $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ, характеризующие нарушения бронхиальной проходимости, в 2 раза чаще встречались у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой [16]. К. N. Chan с колл. (1989) обнаружили, что низкий вес при рождении, независимо от необходимости ИВЛ, связан со снижением показателя $ОФВ_1$ в возрасте 7 лет [35].

По данным большинства исследований значение $ОФВ_1$ находится на нижней границе нормы у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых, родившихся недоношенными с дыхательными нарушениями или без серьезных респираторных проблем в перинатальном периоде; лишь небольшая часть из них имеют умеренную или тяжелую степень снижения $ОФВ_1$. При БЛД значения $ОФВ_1$ сохраняются в пределах 64–95 % от нормы и $МОС_{25-75}$ от 40 до 67 % от нормы [11, 14, 17, 25, 28, 33, 36–40], а у недоношенных детей без БЛД данные показатели выше — показатель $ОФВ_1$ составляет 83–98 % и $МОС_{25-75}$ 75–92 % от нормы [14, 17, 25, 29, 41, 42].

При плетизмографии у старших детей и подростков после БЛД обычно обнаруживается нормальная общая емкость легких (ОЕЛ) с некоторой степенью гиперинфляции, что проявляется в увеличении ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ [11, 14, 28, 36, 41]. Жизненная емкость легких определялась на нижней границе нормы, функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и объем внутригрудного газа (ОВГ) были в норме или слегка увеличены [11, 28, 29, 33, 42, 43]. Нормализацию значений ОЕЛ при повышенных значениях ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и также ОВГ можно объяснить потерей эластических свойств легочной ткани и ранней эмфизематозной перестройкой у данных больных [44].

Дети с БЛД предрасположены к гиперинфляции больше, чем недоношенные без БЛД. Некоторая степень бронхиальной обструкции и снижение комплаенса описаны у детей с БЛД и у недоношенных без легочной патологии в возрасте 7–8 лет, причем у детей с БЛД изменения этих показателей были более выраженными. ФЖЕЛ была несколько снижена при БЛД и у детей с очень низкой массой тела при рождении без БЛД [14, 16, 42].

Частота гиперреактивности дыхательных путей как чрезмерной реакции на бронходилатирующие факторы описана у подростков и взрослых, переносивших БЛД, в широких пределах — от 23 до 72 % [16, 19, 29, 32, 45]. Природа этого симптома у детей с данной патологией остается неизвестной, предполагается влияние генетических факторов, последствия ремоделирования дыхательных путей в результате повреждения в неонатальном периоде и нарушение развития легких [19, 25, 32, 42]. Учитывая недостаточный эффект бронходилататоров и стероидов при данной патологии, воспалительная природа этого феномена кажется сомнительной [43].

Новая и классическая формы БЛД связаны с нарушениями процессов альвеоляризации и васкуляризации легкого. Определение диффузионной способности легких (ДСЛ) позволяет оценить легочный газообмен и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны. Имеется ограниченное число исследований, изучавших данный показатель у молодых взрослых с БЛД в анамнезе. В исследованиях S. J. Howling с колл. (2000) и E. J. Vrijlant с колл. (2006) не было обнаружено снижения ДСЛ у обследованных как при наличии БЛД в анамнезе, так и при ее отсутствии [13, 46]. Противоположные результаты получены Р. М. Wong с колл. (2008) — у 84 % молодых взрослых с БЛД в периоде новорожденности были выявлены сниженные значения ДСЛ. Авторы предполагают, что такое различие в результатах связано с более тяжелой болезнью в периоде новорожденности в этой группе по сравнению с другими исследованиями. Снижение ДСЛ не коррелировало с тяжестью обструктивных нарушений и эмфизематозных изменений и, согласно комментариям авторов, вероятно, выявляло группу пациентов, имеющих стойкие нарушения альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие нарушения развития легкого и/или фиброзных изменений [12]. E. J. Vrijlandt с колл. (2006), сравнивая показатели спирографии, плетизмографии и эргоспирографии у 19-летних пациентов, родившихся недоношенными, с их здоровыми сверстниками, сделали вывод о том, что пролонгированный эффект недоношенности на респираторную функцию характеризуется более низкими значениями $ОФВ_1$ и ДСЛ, хотя средние значения этих показателей находятся в нормальных пределах. Тенденция к снижению ДСЛ, по мнению авторов, вероятно, отражает уменьшение поверхности газообмена за счет снижения альвеоляризации, фиброзных изменений альвеолярно-капиллярной мембраны, перфузионно-вентиляционных несоответствий [46].

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с БЛД в анамнезе отмечено в ряде исследований и характеризуется нарушением вентиляционной адаптации, снижением диффузии во время физической активности [28, 36, 40, 47].

Заключение

Таким образом, большинство исследований, проведенных для определения исхода БЛД у детей, подростков и молодых взрослых, установили длительное сохранение нарушений функции дыхания в виде нарушения бронхиальной проходимости, снижения диффузионной способности, гиперинфляции и бронхиальной гиперреактивности, причем отклонения изучаемых показателей от нормальных значений могут колебаться от минимальных до значительных. Клиническое значение выявленных изменений в настоящее время оценить достаточно трудно, так как у большинства пациентов в старшем возрасте отсутствуют хронические респираторные симптомы, несмотря на имеющиеся патологические признаки при исследовании ФВД. Представление о том, что низкий вес при рождении и респираторные проблемы в ранней жизни связаны с формированием и тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зрелом возрасте, сформулировано еще в середине прошлого века, и за этот период накоплено уже достаточно фактов, подтверждающих эту гипотезу [48, 49]. При сборе анамнеза у молодых взрослых пациентов с ХОБЛ необходимо обращать внимание на факт недоношенности и респираторные проблемы в периоде новорожденности.

Литература

- Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N Engl J Med.* 2007; 357: 1946–1955.
- Greenough A., Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts // *Eur Respir Mon.* 2006; 37: 217–233.
- Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia // *Semin Perinatol.* 2006; 30: 179–184.
- Kitchen W.H., Olinsky A., Doyle L.W. et al. Respiratory health and lung function in 8 year-old children of very low birth weight: a cohort study // *Pediatrics.* 1992; 89: 1151–1158.
- Palta M., Sadek M., Barnet J.H. et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants // *J Pediatr.* 1998; 132: 57–63.
- Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia — early and long-term pulmonary sequelae // *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76(6):437–445.
- Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Кузьменко Л.Г. — М.: МДВ, 2010. — 152 с.
- Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дисс.... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 48с.
- Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Кирбатьева М.А. и др. Облитерирующий бронхиолит как исход БЛД / Сб. научных трудов: Областная детская больница, клинко-диагностические и организационные проблемы / Под ред. В.И. Пуриня. — СПб, 2012. — С. 123–129.
- Rona R.J., Gulliford C.M., Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood // *BMJ* 1993; 306: 817–20.
- Hakulinen A.L., Heinonen K., Lañsimies E., Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory distress // *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 226–232.
- Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia // *Eur Respir J.* 2008; 32:321–328.
- Howling S.J., Northway W.H. Jr., Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings // *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1323–1326.
- Kitchen W.H., Ford G.W., Doyle L.W., Rickards A.L., Kelley E.A. Health and hospital readmissions of very-low-birth-weight and normal-birth-weight children // *Am J Dis Child.* 1990; 144: 213–8.
- Lamarche-Vadel A., Blondel B., Truffer P. et al. re-hospitalization in infants younger than 29 weeks gestation in the EPIPAGE cohort // *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1340–1345.
- McLeod A., Ross P., Mitchell S. et al. Respiratory health in a total very low birthweight // *Arch Dis Child* 1996; 74: 188–194.
- Northway W.H. Jr., Moss R.B., Carlisle K.B. et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia // *N Engl J Med.* 1990;323:1793–1799.
- Abman S.H., Devis J.M. Bronchopulmonary dysplasia. In Cherinick V., Boat T.F., Wilmott R. W., Brush A., edd. Disorders of respiratory tract in children. 7 th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2006: 342–358.

Полный список использованной литературы см. на сайте <http://logospress.ru/zvrach>

Bronchopulmonary dysplasia: clinical and functional consequences in children, adolescents and young adults

E.V. Boytsova¹, E.Yu. Zapevalova¹, D.Yu. Ovsyannikov²

¹ Pulmonology SRI, Saint Petersburg SMU

² Department of Pediatrics, PFUR, Moscow

In the review of literature, on the basis of published and our own data, presented characteristics of the clinical and functional consequences of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in children, adolescents and young adults. These data indicate of protracted disorders in respiratory function, including impairment of bronchial patency, decreased of lung diffusion capacity, hyperinflation, and bronchial hyperreactivity in these patients in older age. Substantiated inclusion patients with history of BPD in risk group of early development of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, consequences, external respiratory function, radiography, adults.