

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела, а также новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром. Вследствие этого на настоящий момент достаточно актуальна проблема формирования у данного контингента больных хронических заболеваний легких, прежде всего — бронхолегочной дисплазии. В обзоре представлены современные сведения о причинах, клинике, диагностике и лечении данного заболевания.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это хроническое заболевание, развивающееся главным образом у недоношенных детей вследствие поражений легких при проведении «жестких» режимов ИВЛ с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся тахипноэ, диспноэ, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями [1]. БЛД впервые выделена как нозологическая единица в 1967 г. доктором W. L. Northway с соавторами [2]. В этой работе был представлен обзор данных рентгенологических исследований легких и патологоанатомических заключений историй болезни 32 детей, перенесших ИВЛ в течение 24 часов и более. Средний гестационный возраст детей соответствовал 32-й неделе гестации. На основании анализа этих данных Northway сделал заключение о появлении нового хронического заболевания легких, развитие которого связано с ИВЛ и длительным, более 150 часов, использованием газовых смесей с 80–100 % концентрацией кислорода [3].

В последующие годы произошел значительный прогресс в технологии выхаживания недоношенных детей. При появлении аппаратов ИВЛ, контролируемых по давлению, с началом применения сурфактанта, терапии функционирующего артериального протока, ограничения нагрузки жидкостью, осторожного использования высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси, усовершенствования методов парентерального и энтерального питания увеличилась выживаемость недоношенных детей с тяжелыми формами РДС, с экстремально низкой массой тела и произошли изменения в течении БЛД [4, 5].

Это требовало уточнения определения БЛД по Northway, акцентированного на рентгенологической картине заболевания и ставившее клинические критерии на второе место. Последняя модификация определения и классификации БЛД была предложена Jobe и Bancalari в 2001 году, она опирается на диагностические критерии, основанные на гестационном возрасте менее 32 недель или более 32 недель и тяжести БЛД [6] (табл. 1).

Таким образом, в настоящее время БЛД нечасто встречается у недоношенных новорожденных с весом при рождении более 1200 г и гестационным возрастом более 32 недель. Однако у глубоко недоношенных детей даже на фоне адекватной превентивной терапии может формироваться поражение легких в виде БЛД. Очевидно, что патогенез повреждения дыхательных путей остается пока недостаточно изученным.

БЛД развивается у 20 % новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ [7]. Частота БЛД зависит от используемого определения БЛД, контингента больных и очень сильно отличается в различных клиниках [8]. Риск развития БЛД возрастает с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении. Средняя частота развития БЛД у детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, составляет 15–44 %; с массой тела от 1000 до 1500 г. — 3–16 %; более 2000 г. — 1 % [9]. Летальность при этой патологии остается очень высокой, 10–15 % детей умирает в течение первого года жизни [10].

Общепринятым является взгляд на БЛД как на полиэтиологическое заболевание легких. Легкие (дыхательная система) и сердечно-сосудистая система являются главными системами организма, на которые воздействует патологический процесс. К факторам риска БЛД относят: незрелость легких, токсическое действие кислорода, баротравму и инфекцию [11].

До начала широкого применения заместительной терапии сурфактантом поражение дыхательных путей, воспаление, паренхиматозный фиброз всегда встречались в легких детей, умерших от БЛД. Когда использование сурфактанта вошло в рутинную практику, пневмофиброз стал менее выраженным. Чаще встречается более однородная пневматизация легких. Однако общее количество альвеол в легких снижено, альвеолы большие вследствие незавершенной септации. Иногда выявляется недоразвитие сосудистого микроциркуляторного русла. Материалы биопсии легких у детей, больных БЛД, также демонстрируют недостаточную альвеоляризацию. Эти находки

Классификация бронхолегочной дисплазии

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
Время и условия оценки	36 недель постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или выписка домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21 % в течение 28 дней и более	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Нуждаемость в кислороде менее 30 % в 36 недель и при выписке	Нуждаемость в кислороде менее 30 % на 56 день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Нуждаемость в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP в 36 недель или при выписке	Нуждаемость в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56 день жизни или при выписке

в 1998 г. Husain впервые описал как «new BPD» (новая БЛД).

Высокие концентрации кислорода оказывают повреждающее действие на структурное и функциональное состояние клетки легочной ткани. Точный механизм этого повреждения не установлен. Предполагают, что это связано с изменением валентности молекулярного кислорода и образованием промежуточных свободных радикалов супероксидных анионов и перекисных соединений. Эти агрессивные молекулы повреждают клеточную мембрану, разрушают сурфактант, сульфгидрильные группы ферментов ДНК и другие функциональные элементы клетки. Действие этих радикалов на мембрану и внутриклеточные компоненты становится причиной гибели клетки [12, 13].

Считается, что степень повреждения тканей активными радикалами кислорода определяется не только такими факторами, как концентрация кислорода во вдыхаемой смеси и длительность его применения, но и состоятельностью антиоксидантной системы организма. В нормальных условиях в организме поддерживается баланс между продукцией перекисных радикалов и таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза [14]. L. Frank опубликовал данные, свидетельствующие о низкой концентрации этих ферментов в легких у глубоко недоношенных детей. На основании полученных результатов он сделал вывод, что развитие антиоксидантной системы легких происходит главным образом в течение третьего триместра беременности одновременно с созреванием функции синтеза сурфактанта, в связи с чем клеточные структуры легких недоношенных детей плохо защищены от внешних воздействий перекисных агентов [15].

Немало исследований посвящено выяснению роли баротравмы легких, возникающей при проведении ИВЛ в развитии хронического заболевания легких [16–18]. Принято считать, что повреждающее действие аппаратной вентиляции легких определяется несколькими факторами, включая особенности бронхиального дерева и физические эффекты дефицита сурфактанта. Снижение растяжимости альвеол, возникающее при дефиците сурфактанта, требует создания повышенного давления в дыхательных путях для обеспечения их вентиляции. У недоношенных детей стенки конечных бронхиол и альвеолярных ходов необычайно растяжимы, что при низком альвеолярном комплаинсе ведет к их прогрессирующей дилатации и нередко к разрыву. Развитие

интерстициальной эмфиземы при разрыве стенок терминальных отделов бронхиального дерева существенно повышает вероятность развития БЛД [19]. Таким образом, гипероксическая смесь и баротравма, обусловленная ИВЛ с положительным давлением на вдохе, относятся к наиболее важным факторам в патогенезе БЛД.

Роль различных инфекционных агентов в развитии БЛД велика, но пока остается окончательно не выясненной. В 1988 г. G. H. Cassel продемонстрировал повреждающую роль инфекционного процесса в развитии хронической болезни легких у новорожденных. Он высказал предположение, что Ureaplasma, довольно часто провоцирующая хориоамнионит у беременных женщин, может стать причиной преждевременных родов и приводить к развитию БЛД у инфицированных детей [20]. Однако S. H. Abman показал, что персистенция респираторной патологии в период новорожденности после пневмоний, вызванных цитомегаловирусной и хламидийной инфекциями, а также другими возбудителями, отмечалась как у детей, заболевших БЛД, так и не имевших хронической патологии легких [21]. Внутриутробная инфекция и выявляемый иммунный воспалительный ответ плода в виде васкулита сосудов пуповины и воспалительный ответ матери в виде хориоамнионита уменьшают риск неонатального РДС. Однако роль внутриутробной и неонатальной инфекции в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных остается спорной [22].

Вероятно, некоторую ясность должны внести иммуногенетические исследования, которые активно проводятся в последние годы. Генетический полиморфизм в популяции может проявляться увеличением риска развития БЛД, как показал Ramet для респираторного дистресс-синдрома в финской популяции [23]. Дальнейший прогресс технологии призван начать идентифицировать гены, участвующие в последовательном легочном поражении при БЛД.

Диагностика БЛД достаточно трудна, особенно на первой неделе заболевания. По совокупности клинико-рентгенологических признаков в настоящее время выделяют 4 стадии развития БЛД: 1-я стадия (1-й – 3-й день болезни) идентична РДС, на рентгенограмме видна нежная нодозноретикулярная сеть, воздушная бронхограмма, как при РДС с образованием гиалиновых мембран (морфологически это соответствует воспалению, отеку и некрозу цилиарного эпителия); 2-я стадия (4-й – 10-й день) характеризуется повышением потребности в кислороде, когда увеличивается респираторная поддержка во время

клинического разрешения болезни, на рентгенограмме отмечается уменьшение прозрачности легких, контур сердца расплывчатый, главные бронхи еще воздушны (морфологически это соответствует фазе фибропролиферации); при 3-й стадии заболевания (10-й — 20-й день) увеличивается зависимость от кислорода, нарастает pCO_2 в крови, появляется втяжение уступчивых мест грудной клетки, выражен острый эпизодический бронхоспазм, рентгенологически отмечаются мелкокистозные изменения легких, описываемую как «губка», контур сердца визуализируется, начинается фиброз легочной стромы (морфологически соответствует развитию перибронхиального фиброза). К месяцу жизни наступает 4-я стадия развития БЛД. Отмечается увеличение переднезаднего размера грудной клетки, легочное сердце, частые респираторные инфекции, зависимость от кислорода, на рентгенограмме — увеличение объема грудной клетки, линейные и лентообразные уплотнения (фиброз) с выраженными зонами просветления (эмфиземы), а также кардиомегалия (морфологически — картина облитерирующего бронхоолита). При этом 1-ю — 3-ю стадию развития БЛД трудно дифференцировать с другими признаками нарушения структуры и функционального состояния легких. Поэтому одним из основных критериев диагностики БЛД является возраст ребенка — 28 дней [24].

Течение и прогноз БЛД зависит от распространенности и тяжести поражения легкого. При типичных вариантах тяжелая БЛД протекает вяло, с многочисленными осложнениями и обострениями пневмонии, бронхообструктивным синдромом. У детей с БЛД отмечается риск развития бронхоспазма на фоне частых респираторных заболеваний, в течение нескольких лет сохраняется сниженная растяжимость легких, увеличенное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и нарушенные вентилиционно-перфузионные соотношения. Нормализация функциональных показателей легких происходит лишь к 7 — 10-му году жизни [25].

Лечение новорожденных, у которых сформировалось бронхолегочная дисплазия легких, представляет собой большую проблему и, к сожалению, далеко не всегда эффективно. В настоящее время большинство терапевтических методик сосредоточено на эффективном ведении развившейся БЛД (респираторная поддержка, кислородотерапия, питание, лекарства). Поэтому перспективное лечение БЛД должно быть ориентировано на предотвращение заболевания. Профилактика основывается на ограничении токсического влияния кислорода, предотвращении баротравмы, предупреждении и лечении инфекционно-воспалительных осложнений со стороны бронхолегочной системы, достаточном обеспечении энергетических потребностей у детей, находящихся на ИВЛ [26].

Учитывая, что в патогенезе БЛД решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, в последние годы особое внимание уделяют применению глюкокортикостероидов с целью профилактики БЛД антенатально и в первые дни жизни новорожденным из группы высокого риска [27, 28].

Существует несколько предположительных объяснений эффектов глюкокортикостероидной терапии, ведущей к улучшению функции легких. Они включают продукцию антиоксидантов, стабилизацию

клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение поддержания β -адренергической активности, стимуляцию легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессию цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [29]. Согласно результатам ряда исследований, применение дексаметазона в первую неделю жизни у недоношенных новорожденных с РДС, нуждающихся в ИВЛ, способствует более быстрому переходу на «щадающие» параметры оксигенации и укорочению периода вентилиации, что в итоге снижает вероятность развития БЛД [30]. В некоторых работах представлены сведения о сравнительной эффективности ингаляционного и внутривенного способа введения глюкокортикостероидов, однако достоверных преимуществ ингаляционного способа доставки препарата у недоношенных новорожденных с РДС, находящихся на ИВЛ, не выявлено [31, 32]. В последние годы были разработаны схемы ступенчатой поддерживающей терапии БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания [33]. Они, на наш взгляд, требуют уточнения, прежде всего в разделах длительности применения и дозировок основных лекарственных препаратов.

Таким образом, проблема развития БЛД у новорожденных детей сохраняет свою актуальность. В настоящее время остается достаточно много нерешенных вопросов, касающихся эпидемиологии, патогенеза, лечения и профилактики данного заболевания. Вероятно, в ближайшие годы изучение этой патологии будет продолжено, что позволит снизить заболеваемость детей с хроническими заболеваниями легких.

Библиографический список

1. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации / Д. Ю. Овсянников, И. В. Давыдова // Российский педиатрический журнал. — 2008. — № 2. — С. 18 — 23.
2. Northway, W. H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway, R. S. Rosan, D. Y. Peter // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 276. — P. 357 — 368.
3. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation / E. Bancalari [et al.] // J. Pediatr. — 1979. — Nov. — 95 (5 Pt 2) : 819 — 23.
4. Cloherty, J. P. (Ed.) Manual of neonatal care / J. P. Cloherty, A. R. Stark // Philadelphia: Lippincott — Raven Publishers, 1998.
5. Dysplasia: a review / G. Bokodi [et al.] // Pediatr Pulmonol. — 2007. — Oct. — 42 (10). — P. 952 — 61.
6. Jobe, A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Jun. — 163 (7). — P. 1723 — 9.
7. Sinkin, R. A. Predicting Risk For Bronchopulmonary dysplasia: Selection Criteria For Clinical Trials / R. A. Sinkin, C. Cox // Pediatrics. — 1990. — Nov. — Vol. 86. — № 5. — P. 728 — 735.
8. Howard, J. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit / J. Howard // Pediatrics. — January. — 2009. — 123 (1). — P. 44 — 50.
9. Brodovich, H. M. Bronchopulmonary dysplasia / H. M. Brodovich, R. B. Mellins // Am. Rev. Respir. Dis. — 1985. — Vol. 132. — P. 694 — 708.
10. Ambalavanan, N. Bronchopulmonary dysplasia: new insights / N. Ambalavanan, W. Carlo // Clin. Perinatol. — 2004. — 31 (3). — P. 128 — 134.

11. Carey, B. E. Bronchopulmonary dysplasia / B. E. Carey, C. Trotter // Neonatal Network. — 1996. — Vol. 15. — № 4. — P. 73–77.
12. Эммануилидис, Г. К. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Г. К. Эммануилидис, Б. Г. Байлен. — М., 1994. — 324 с.
13. Evans, M. J. Oxydant gases / M. J. Evans // Environ health Perspect. — 1994. — Vol. 55. — P. 85–95.
14. Davis, J. M. Chronic lung disease. In: Neonatology. Pathophysiology and management of newborn / J. M. Davis, W. N. Rosenfeld // Ed J.B. Lippincott company. — 1994. — P. 455–477.
15. Frank, L. Antioksidans, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia / L. Frank // Clinic in perinatal. — 1992. — Vol. 19. — № 3. — P. 541–561.
16. Two dose of early intravenous dexamethasone to prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome / R. J. Sanders [et al.] // Pediatr. Res. — 1994. — Vol. 36. — P. 122–128.
17. Yoder, B. A. Early Prediction of Neonatal Chronic Lung Disease: a comparison of Three Scoring Methods / B. A. Yoder, M. U. Anwar, R. H. Clark // Ped. Pulmonol. — 1999. — Vol. 27. — P. 388–394.
18. Dorm, S. M. Management of bronchopulmonary dysplasia using pressure support ventilation / S. M. Dorm, S. K. Sinha // Ped. Res. — 1996. — Vol. 39. — P. 331–333.
19. Hazinki, T. A. Bronchopulmonary dysplasia / T. A. Hazinki / In : Chernik V, ed. Disorders of Respiratory Tract in children. — 1990. — P. 300–320.
20. Association of Ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants / G. H. Cassell [et al.] // Lancet. — 1988. — № 2. — P. 240–245.
21. Abman, S. H. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia / S. H. Abman, J. R. Grothius // Current Issues. In : Respiratory Medicine L. Pediatr. Clin. N. Am. — 1994. — Vol. 41. — № 2. — P. 277–315.
22. Lahra, M. M. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease : a 13-year hospital cohort study / M. M. Lahra // Pediatrics. — 2009. — 123 (5). — P. 1314–1319.
23. Ramet, M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population / M. Ramet, R. Haataja, R. Marttila // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — May. — 66 (5). — P. 1569–79.
24. Cherukupalli, K. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia / K. Cherukupalli, J. E. Larson, A. Rotschild // Pediatr. Pulmonol. — 1996. — Oct. — 22 (4). — P. 215–29.
25. Northway, W. H. Jr. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later / Northway W. H. // Pediatrics. — 1992. — May. — 89 (5 Pt 1). — P. 969–73.
26. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study / C. Geary [et al.] // Pediatrics. — January. — 2008. — 121 (1). — P. 89–96.
27. Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease: 13-to 17-Year Follow-up Study: I. Neurologic, Psychological, and Educational Outcomes / A. K. Rosamond [et al.] // Pediatrics. — August. — 2005. — P. 116 : 370–378.
28. Randomized, Controlled Trial of Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease: 13-to 17-Year Follow-up Study: II. Respiratory Status, Growth, and Blood Pressure / A. K. Rosamond [et al.] // Pediatrics. — August. — 2005. — P. 116 : 379–384.
29. Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: a meta-analysis / W. Onland [et al.] // Pediatrics. — July. — 2008. — 122 (1). — P. 92–101.
30. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari [et al.] // Pediatrics. — February. — 2008. — 121(2). — P. 344–349.
31. Inhaled versus systemic steroids in chronic oxygen dependency of preterm infants / G. Dimitriou [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 1997. — Jan. — 156 (1). — P. 51–55.
32. Respiratory and systemic effects of inhaled dexamethasone on ventilator dependant preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / M. Pappagallo [et al.] // Indian J. Pediatr. — 1998. — Mar – apr. — 65 (2). — P. 273–282.
33. Богданова, А. В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных / А. В. Богданова, Е. В. Бойцова, С. В. Старевская. — СПб., 2004. — 16 с.

ПАВЛИНОВА Елена Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 1. Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© Е. Б. Павлинова

Книжная полка

Лисицын, Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение : учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования / Ю. П. Лисицын, Г. Э. Улумбекова. - 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 544 с. — ISBN 978-5-9704-1997-7. — Гриф МО РФ.

Третье издание учебника существенно обновлено в соответствии с изменениями, произошедшими в состоянии здоровья населения и в законодательстве здравоохранения РФ за последние годы (2006—2010 гг.). В него также включены новые разделы: по доказательной медицине, управлению качеством медицинской помощи, государственно-частному партнерству, планам развития здравоохранения РФ. Первая часть учебника содержит информацию о теоретических вопросах дисциплины, в том числе о медицинской этике, об основах медицинской статистики и теории управления. Во второй части описаны факторы, определяющие здоровье, представлены медико-демографические показатели и показатели здоровья населения. В третьей части рассмотрены вопросы состояния и деятельности системы здравоохранения в РФ и в мире, среди них: экономика и финансирование системы здравоохранения, материально-технические и кадровые ресурсы здравоохранения и др. Издание хорошо иллюстрировано, содержит таблицы, словарь терминов и контрольные вопросы. Учебник соответствует учебной программе по дисциплине. Предназначен студентам медицинских вузов всех факультетов и специальностей.