

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Бронхолегочная дисплазия – одна из актуальных проблем педиатрии. В обзоре отечественных и зарубежных исследований представлена мультифакториальность заболевания, современные методы диагностики, лечения. Значение бронхолегочной дисплазии выходит за пределы неонатологии и рассматривается как хроническая обструктивная болезнь детей раннего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: *бронхолегочная дисплазия, дети раннего и дошкольного возраста.*

Bronchopneumonic dysplasia is one of the actual pediatric problems. The review of domestic and foreign researches presents many factors of the disease, modern methods of diagnosis and treatment. BPD is not the neonatologic problem only being the chronic disease in infants and pre-school children.

Key words: *bronchopneumonic dysplasia, infants and pre-school children.*

На протяжении многих лет бронхолегочная дисплазия считалась привилегией периода новорожденности и, прежде всего, недоношенных детей. В дальнейшем было показано, что значение БЛД выходит за пределы неонатологии. У 16-20 % детей, выписанных из отделения для недоношенных, сохраняются патологические изменения со стороны легких до 4-х лет и старше [8, 13]. В настоящее время БЛД рассматривают как хроническую обструктивную болезнь детей раннего и дошкольного возраста, которая представляет собой серьезную клиническую и практическую проблему из-за увеличивающегося числа больных, тяжести заболевания, а также недостаточного знакомства врачей-педиатров, неонатологов, пульмонологов с указанной проблемой и отсутствием системы помощи детям на различных этапах наблюдения.

Первое описание БЛД было опубликовано W. Northway в 1967 году и представляло собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших СДР и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 часов и более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу при рождении 2200 г. На основании этих данных W. Northway сделал вывод о появлении нового хронического забо-

левания легких — бронхолегочной дисплазии, развитие которого он связал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80-100 % кислорода [17]. Позднее, в 1990 году, автор изучил распространенность БЛД среди детей раннего возраста и считал его вторым по частоте хроническим бронхолегочным заболеванием детского возраста после бронхиальной астмы [16].

По данным разных американских авторов частота БЛД среди недоношенных детей с очень низкой массой тела колеблется в пределах от 6,7 % до 49 % [12, 17]. В России частота БЛД составляет в среднем 20 % от числа всех детей, потребовавших проведения ИВЛ, с колебаниями от 5 % до 68 %, и зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так, частота БЛД составляет 73 % в группе детей с массой тела при рождении 1000 г, 41 % в группе детей с массой тела 1000-1499 г, и 16 % среди новорожденных с массой 1500 г и выше [2].

С развитием технологий выхаживания и респираторной терапии, на фоне снижения смертности недоношенных детей с массой меньше 2100 г и гестационным возрастом менее 30 недель, отмечается рост частоты БЛД. Так, за период с 1975 по 1990 гг. в США смертность в этой группе детей снизилась с 45 % до 13 %, а частота развития БЛД увеличилась с 67 % до 75 %, при этом тяжесть БЛД уменьшилась [15].

В 1996 году на симпозиуме педиатров-пульмонологов России бронхолегочная дисплазия была включена в классификацию бронхолегочной патологии у детей как отдельная нозологическая форма. В определении подчеркивается, что это «хроническое заболевание, развивающееся вследствие поражения легких при проведении «жестких» режимов механической

Корреспонденцию адресовать:

Добряк Татьяна Александровна, к.м.н.,
доцент кафедры поликлинической педиатрии
и пропедевтики детских болезней
ГОУ ВПО КеМГМА Росздрави
г. Кемерово, 650099, пр. Ленина 42а
Тел. раб.: (3842) 36-64-59

вентиляции с высокими концентрациями кислорода, главным образом, у новорожденных детей» [3].

В настоящее время в литературе БЛД все чаще рассматривается, как заболевание детей более старшего возраста. По мнению А.В. Богдановой, своевременная диагностика позволяет значительно снизить летальность на 1-2 году жизни, улучшить прогноз заболевания на 2-3 году, обеспечить клиническое выздоровление после 4-х лет, предотвратить развитие хронических бронхолегочных заболеваний после 7-летнего возраста [8]. Ряд работ посвящены изучению этиологии БЛД.

Если первоначально БЛД рассматривали как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле А. Philip (1975): «кислород + давление + время», то в настоящее время имеется много исследований, подтвердивших многофакторную природу заболевания. Факторами, способствующими развитию БЛД, помимо уже описанных, считаются незрелость легкого недоношенного ребенка, токсическое действие кислорода, баротравма легких, респираторные расстройства, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность, гиповитаминозы А и Е.

Интересна гипотеза, которая рассматривает БЛД как наследственную коллагенопатию. Сафонов И.В. и Гребенников В.А. (2000) считают, что у большинства больных с ранним развитием БЛД в основе лежит генетический дефект, то есть мутация в одном из генов, кодирующих синтез одного из типов коллагена [9]. В исследованиях С.Т. Shoemaker (1984) при развитии фиброзных изменений в легких установлено превалирование коллагена 1 типа. Возможна и генетическая гетерогенность данного заболевания, а инфекционный процесс или воздействие кислорода являются только разрешающими факторами [14]. У 70 % родителей выживших детей с БЛД Northway W. выявил признаки соединительно-тканного дисэмбриогенеза. Сочетание БЛД с признаками дисплазии соединительной ткани предполагает повышенный риск развития БЛД в этой группе при воздействии разрешающих факторов, например, токсического влияния кислорода даже при небольшой длительности ИВЛ с жесткими параметрами [16].

Наиболее велико значение глубокой, скорее всего патологической, незрелости легких и организма в целом, и это подтверждается тем, что у детей, родившихся с массой тела до 750 г, отмечается самая высокая частота БЛД — 70 % [4]. Считается, что как анатомическая, так и биохимическая незрелость легочных структур создают предпосылки для повреждающего действия кислорода при ИВЛ. Прежде всего, это касается сниженного уровня ферментов и внеклеточных субстанций антиоксидантной защиты у таких детей. Согласно экспериментальным исследованиям, проведенным в США, наиболее ответственными за повреждения легких в таких ситуациях являются супероксидантный анион и гидроксильный радикал [12]. Carlo W.A. показал перспективность интратрахеального применения рекомбинантной су-

пероксиддисмутазы для профилактики БЛД. Доказана важная роль воспаления в патогенезе БЛД, сочетанного воздействия токсических радикалов кислорода, баротравмы в процессе ИВЛ и бактериального воспаления. Наличие стойкого воспаления подтверждается обнаружением высокого уровня противовоспалительных цитокинов, интерлейкинов 1 β , 6 и 8, фактора некроза опухолей α в трахеобронхиальных аспиратах у недоношенных детей с БЛД [18]. В деструкции альвеолярной системы легких участвуют эластазы различного происхождения, которые разрушают клеточный белок эластин и способствуют развитию внутриальвеолярного и интерстициального фиброза, нарушению роста и формирования легочной ткани у недоношенных детей.

В докторской диссертации Кушнарева М.В. (2000) подтверждается гипотеза о важной роли дисбаланса в состоянии эластазо-ингибиторной системы легких в формировании БЛД [6]. По данным автора, у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и исходом в БЛД активность нейтрофильной эластазы трахеобронхиальных аспиратов была в два раза выше, а антитриптическая активность — в 5 раз ниже аналогичных показателей детей без БЛД на всем протяжении болезни.

Hislor A.A. (1999) подтверждает, что БЛД характеризуется значительными воспалительными изменениями слизистой оболочки дыхательных путей и повреждением мерцательного эпителия. В цитogramмах бронхиальных смывов у большинства детей, независимо от тяжести болезни, в первые 6 месяцев выявлялась выраженная метаплазия мерцательного эпителия. Пласты недифференцированного метаплазированного эпителия были обнаружены у половины детей в возрасте до 1 года со средней и тяжелой степенью болезни. В дальнейшем, в течение 3 лет и более наблюдения, при цитоморфологическом исследовании больных отмечались признаки активного хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, содержание нейтрофилов и лимфоцитов было увеличено в несколько раз.

Однако микробиологические исследования отчетливо не подтверждают значимость бактериальной флоры в течении болезни. Так, по данным Дементьевой Г.М. и соавторов (1997), при среднетяжелом течении болезни пневмопатогенная флора (*S. pneumoniae*) выделялась только у 30 % детей, в случае тяжелого течения — у 52 %. Изучение результатов аутопсии детей, находившихся на ИВЛ с концентрацией кислорода от 80 до 100 % и умерших на 6-23 день жизни, выявились отек интерстиция с лимфоцитарной, макрофагальной и фибробластной реакцией, гиалиновые мембраны, ателектазы, некротический бронхиолит с пролиферацией эпителия, некроз альвеолярного эпителия. У детей, умерших на 10-23 день жизни, отмечались отсутствие или минимальная степень выраженности гиалиновых мембран, облитерирующий бронхиолит с метаплазией эпителия, отек интерстиция, некроз альвеолярного эпителия. Эти данные свидетельствуют о появлении морфологических признаков БЛД уже на 6-е сутки, что диктует

необходимость проведения противовоспалительной терапии на ранних сроках болезни у детей, находящихся на вентиляции с жесткими параметрами [2, 7].

Сотрудниками лаборатории педиатрии НИИ Пульмонологии СПбГМУ имени академика И.П. Павлова разработан алгоритм диагностики данного заболевания [1, 5]. Авторы считают, что БЛД следует предполагать в случае, когда у детей раннего возраста имеются учащенное свистящее дыхание и постоянный кашель на фоне отставания в физическом развитии, а также стойкие физикальные изменения в легких — ослабление дыхания, затрудненный выдох, сухие, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. При присоединении респираторной вирусной инфекции отмечается ухудшение состояния за счет усиления обструктивного синдрома. Для подтверждения диагноза, помимо оценки клинической симптоматики, необходимо уточнить данные анамнеза (недоношенность, синдром респираторных расстройств в раннем постнатальном периоде, ИВЛ с жесткими параметрами и кислородозависимость не менее 1 месяца), выявить сопутствующие состояния (легочное сердце, неврологическая симптоматика, отставание в физическом развитии) и оценить результаты рентгенологического обследования грудной клетки в раннем постнатальном периоде (воздушная бронхограмма, интерстициальный отек, симптомы утечки воздуха и рецидивирующие ателектазы). Наличие на рентгенограммах у детей старше 1 месяца признаков гипервоздушности в сочетании с деформацией и усилением легочного рисунка (фиброзные изменения) свидетельствует о достоверности диагноза БЛД [1, 4, 10, 11].

При ведении больных с БЛД необходимо учитывать степень тяжести течения болезни. Тяжесть определяется на основании клинических и рентгенологических признаков. При легком течении тахипноэ и обструктивные изменения в легких в покое не наблюдаются и выявляются только при наложении вирусной инфекции. Не отмечается отставания в физическом развитии и симптомов легочного сердца. Рентгенологическое исследование констатирует только умеренные признаки гиперинфляции (сумма передних и задних отрезков ребер до пересечения с диафрагмой не более 14-15,5).

При среднетяжелом течении заболевания частота дыхания увеличивается на 20 % при физической нагрузке и вирусной инфекции. Симптомы обструкции при аускультации выражены умеренно и нарастают при вирусной инфекции. Имеется умеренное отставание в физическом развитии, на ЭХО-КГ выявляется легочная гипертензия, при рентгенографии — симптомы гиперинфляции (участки повышения прозрачности и обеднения легочного рисунка) и отдельные линейные затенения (пневмосклероз), у части детей — расширение тени сердца за счет кардиомегалии.

Дети с тяжелым течением БЛД имеют тахипноэ в покое, усиливающееся при физической нагрузке и вирусной инфекции более чем на 20 %. Аускуль-

тивные симптомы обструкции выражены значительно, выявляются легочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка. При рентгенологическом исследовании отмечаются значительная гиперинфляция, распространенное повышение прозрачности, обеднение легочного рисунка, множественные плотные фиброзные тяжи, кардиомегалия.

Необходимые профилактические и лечебные мероприятия необходимо начинать сразу после рождения. Они заключаются во введении сурфактанта детям с СДР в первые часы жизни. Если в течение первых 7 дней не удастся перевести ребенка на самостоятельное дыхание, назначаются системная стероидная терапия (дексаметазон), бронходилататоры и мочегонные средства.

Тактика ведения детей определяется тяжестью течения болезни. При легком течении дети получают ингаляционные бронходилататоры (сальбутамол, беродуал, атровент) и селективные стероиды в дозе 100 мкг в сутки. Среднетяжелое течение болезни требует назначения бронходилататоров через небулайзер и селективной гормональной терапии в более высокой дозе (150-200 мкг). При тяжелом течении БЛД больные получают мочегонные, системную гормональную терапию с последующим переходом на ингаляционные стероиды в высокой дозе (200 мкг). Независимо от степени тяжести болезни, в ходе лечения БЛД необходимо проведение кислородотерапии для поддержания сатурации кислорода в пределах 94-96 % и применение жирорастворимых витаминов А и Е, обладающих антиоксидантной активностью. Важным звеном в лечении является обеспечение больных детей полноценным питанием, удовлетворяющим повышенную потребность в белке, витаминах, микро- и макроэлементах и энергии (увеличение калорийности в 1,5-2 раза и дотация белка до 3-3,5 г/кг) [10].

Выписку детей из отделения патологии новорожденных и перевод на амбулаторный этап необходимо осуществлять при отсутствии кислородозависимости, достижении достаточного веса, стабилизации состояния на фоне адекватной ингаляционной терапии бронходилататорами и стероидами.

Ведение детей с БЛД на амбулаторном этапе также осуществляется с учетом степени тяжести болезни. При легком течении, отсутствии одышки и симптомов обструкции дети наблюдаются пульмонологом и педиатром, с обязательным контролем дыхательной функции при помощи дневника, в котором родители ежедневно регистрируют частоту дыхания и сердечных сокращений в покое и при нагрузке. Проводится контроль весовых прибавок и психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии. Дети со среднетяжелым и тяжелым течением болезни продолжают получать минимально необходимую дозу ингаляционных стероидов и бронходилататоров до ликвидации тахипноэ, симптомов обструкции и нормализации или улучшения рентгенологической картины. Длительность непрерывной гормональной терапии — от нескольких месяцев до 2-3 лет, бронходилатирующей — от 10 дней до 3 месяцев.

Дети с легким течением при появлении симптомов обструкции лечатся амбулаторно, при присоединении дыхательной недостаточности направляются в стационар. Назначаются бронходилататоры через небулайзер или аэроchamber и селективные стероиды с постепенным снижением дозы и отменой при ликвидации симптомов.

При среднетяжелом течении болезни доза селективных стероидов увеличивается в 1,5-2 раза, с последующим постепенным снижением до базисной, назначаются ингаляционные бронходилататоры через небулайзер или аэроchamber. При появлении на рентгенограмме симптомов интерстициального отека необходимо использовать мочегонные.

При тяжелой форме необходимо увеличение дозы селективных стероидов и бронходилататоров через небулайзер и введение системных гормональных препаратов при отсутствии эффекта от лечения ингаляционными формами в течение 24 часов. Дети с тяжелой и среднетяжелой бронхолегочной дисплазией получают лечение в условиях стационара и госпитализируются в индивидуальный бокс для профилактики суперинфекции.

Независимо от степени тяжести болезни, назначаются муколитики и мукокинетики, а при снижении сатурации кислорода ниже 94-96 % также используется кислородотерапия. Антибактериальная терапия назначается при выраженной интоксикации и фебрильной лихорадке более 3 дней.

Для благоприятного исхода болезни важным является длительное сотрудничество врача и родителей больного. Родители должны знать, что необходимо делать регулярно, и что во время ухудшения состояния, при наложении вирусной инфекции. Кроме этого, требуется постоянное мониторирование состояния больного для коррекции лечебных мероприятий и плана ведения. С этой целью родители должны вести дневник состояния ребенка, отмечать частоту дыхания и частоту сердечных сокращений во сне, а также до и после приема лекарств. Родителям рекомендуется соблюдение строгого охранительного режима для ребенка [1, 5, 10].

ЛИТЕРАТУРА:

- Богданова, А.В. Бронхолегочная дисплазия /Богданова А.В. //Болезни органов дыхания /под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 1999.
- Дементьева, Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии /Дементьева Г.М. //Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 6-12.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей //Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 1996. – № 2. – С. 71-75.
- Клинико-рентгенологические особенности бронхопульмональной дисплазии у детей /Старевская С.В., Бойцова Е.В., Богданова А.В., Богатырева С.П. //Сб. тез. 5 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1995. – № 15. – С. 59.
- Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии /Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В., Мурыгина Г.Л. //Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
- Кушнарева, М.В. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости /М.В. Кушнарева: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2000. – 28 с.
- Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находящихся на ИВЛ в неонатальном периоде. /Дементьева Г.М., Кузьмина Т.Б., Балева Л.С. и др. //Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 21-25.
- Ранние морфологические признаки хронической обструктивной болезни легких (бронхолегочной дисплазии) у детей раннего возраста /Богданова А.В., Попов С.Д., Нариманбеков Э.О., Старевская С.В. //Тезисы 9 Нац. конгр. по болезням органов дыхания, МЛ 1999; LVII.13.
- Сафонов, И.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии: лекция /Сафонов И.В., Гребенников В.А. //Рос. журн. анестезиол. и интенс. терапии. – 2000. – № 1. – С. 69-80.
- Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных: Метод. реком. /Богданова А.В. и соавт. //Лаборатория педиатрии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2002. – 26 с.
- Старевская, С.В. Факторы риска формирования и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей /Старевская С.В., Голубев В.А., Богданова А.В. //Сб. резюме тез. 8 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1998. – Т. IV, 84. – С. 1416.
- Судакар, Г. Хронические заболевания легких (ХЗЛ). Бронхолегочная дисплазия (БЛД) /Судакар Г., Эзутанан М.Д. //Pediatrics. – 1992. – N 89. – P. 969.
- Шабалов, Н.П. Неонатология: В 2 т. /Н.П. Шабалов. – М.: Медпресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
- Elevate ratio of 1, 3 collagen in the lung of chronically ventilate neonates with respiratoru distress /Shoemaker C.T. Reiser K.M. Goetzman B.W. et al. //Pediat. Res. – 1984. – N 18. – P. 1176-1178.
- Northway, W.H. Bronchopulmonary dysplasia: then and now /Northway W.H. //Am. J. Dis. Child. – 1990. – N 65. – P. 1076-1081.
- Northway, W.H. Bronchopulmonary dysplasia: Twenty-five years later. /Northway W.H. //Pediatrics. – 1992. – N 89. – P. 969.
- Northway, W.H. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia /Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. //N. Engl. J. Med. – 1967.
- Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn-superoxide dismutase administered intratracheally to preterm neonate with respiratory distress syndrome /Carlo W.A. et al. //Pediatrics. – 1997. – N 100(1). – P. 24-30.

