



## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Д.Р. Качурина, А.А. Берикбаева, А.А.Ким

Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Казахстан

По данным официальной статистики, болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей и подростков, существенно влияя на показатели младенческой смерти. Чрезвычайно важна проблема бронхолегочных заболеваний у новорожденных. Это связано с тем, что данная патология является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких в раннем возрасте и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства [1,2]. Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденным позволило повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Вследствие этого возросла и проблема формирования у данного контингента больных хронического заболевания легких (ХЗЛ).

Бронхолегочная дисплазия (БЛД), код в МКБ-10 P27.0-это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол [3].

Термин БЛД был предложен W.J. Northway et al. в 1967 г. [4], а критерии БЛД были разработаны E. Bankalary et al. в 1979 г. [2], которые включают: указания в анамнезе больного на проведение ИВЛ в течение первых трех дней жизни, сохранение в возрасте 28 суток жизни симптомов дыхательной недостаточности (тахипноэ, хрипы при аускультации, ретракция грудной клетки при дыхании и др.), характерные рентгенологические изменения, необходимость в кислородной поддержке для поддержания уровня  $pO_2$  более 50 мм. рт. ст. [4,5].

В литературе имеются указания на зависимость частоты развития БЛД от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так средняя частота данной патологии у детей с массой тела при рождении менее 1000 гр. составляет 15-44%, 1000-1500 гр. – 3-16%, свыше 2000 гр. – 1%. БЛД формируется в 26,3% случаев при массе тела 500-750 гр., в 13,1% – 750-1000 гр., в 4,5% – 1000-1500 гр., в 8,1% – более 1500 гр., то есть риск развития заболевания возрастает с уменьшением массы тела и гестационного возраста. Частота

БЛД в среднем составляет 20% от новорожденных, нуждавшихся в длительной ИВЛ [6].

Первоначально БЛД рассматривалась как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле A. Philip (1975): «кислород+давление+время» [7]. В настоящее время БЛД рассматривается как полиэтиологическое заболевание. Факторами, способствующими развитию БЛД, являются следующие: 1) незрелость анатомических структур легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы легких недоношенного ребенка; 2) токсическое действие кислорода, сопровождающееся некрозом эпителия дыхательных путей; 3) баротравма легких, обусловленная механической ИВЛ; 4) респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ: могут быть как первичными – синдром дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран, ателектаз, болезни утечки воздуха, так и вторичными – апноэ, а также болезни сердечно-сосудистой системы, особенно с обогащением малого круга кровообращения [8]; 5) инфекционный процесс в результате колонизации дыхательных путей такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирус, *Pneumocystis carinii*, а также внутрибольничной флорой [9,10,11]; 6) отек легких вследствие избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, открытого артериального протока; 7) легочная гипертензия вследствие фиброзных изменений артерий легкого [12,13]; 8) наследственная предрасположенность (мужской пол, бронхиальная астма в семейном анамнезе); 9) гиповитаминозы А и Е, дефицит селена, серосодержащих аминокислот, развивающиеся у детей, находящихся на парентеральном питании [14,15].

На основе патологоанатомических исследований выделяют 4 стадии развития БЛД, совпадающие с рентгенологическими находками [9]. В первые три дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром. В течение последующих дней первой недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстициального и периваскулярного пространств, наблюдается некроз бронхиол, сквамозная метаплазия, гипертрофия гладкой мускулатуры, исчезновение клеток мерцательного эпителия. На II-III неделе (III стадия)



увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов (рис.1). Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхолиту [16]. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным и перибронхиальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) (рис.2). В стенках альвеол увеличивается число ретикулярных, коллагеновых, эластических волокон, структура которых нарушена [17]. Закономерно развивается эмфизема легких, обусловленная тремя механизмами: 1) рубцами, появляющимися вследствие перерастяжения нефиброзированного легкого; 2) нарушением процесса мультпликации альвеол в отдельных участках (гипопластическая форма эмфиземы); 3) деструкцией в результате воспаления и разрушения стенки альвеол и капиллярного русла, структурных изменений легочных артерий. В итоге развивается легочная гипертензия, в тяжелых случаях – легочное сердце.

Данные стадии (последовательная смена отека, некроза, воспаления, фиброза и компенсаторно-деструктивной эмфиземы) отражают течение процесса регенерации легких после дыхательной недостаточности, который представляется как конкуренция процессов роста эпителия и восстановления нормально функционирующего легкого и гиперпродукции интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу. БЛД в IV стадии - вариант хронической обструктивной болезни легких.

W. Northway (1967) описано 4 рентгенологические стадии развития БЛД. В первой стадии (1-3 день), соответствующей картине СДР, выявляется нежная нодозно-ретикулярная сеть, положительная воздушная бронхограмма;

вторая стадия (4-10 день) отражает нарастание легочного отека, что проявляется уменьшением прозрачности легкого, нечеткостью контуров сердечной тени, но главные бронхи еще воздушны. В третьей стадии (10-20 день) образуются мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), контур сердца визуализируется, эта стадия отражает начинающийся фиброз легочной стромы (рис.1). Если данные изменения сохраняются более 1 месяца, говорят о развитии IV стадии – хронической БЛД, при которой выявляются кардиомегалия, линейные и лентообразные уплотнения (участки фиброза), чередующиеся с зонами просветления за счет эмфиземы (рис.2). Таким образом, типичные рентгенологические изменения появляются только на третьей недели [14].

В декабре 2008 г. На 18-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Екатеринбурге была принята новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Согласно принятой классификации, БЛД подразделяют по форме, тяжести и периоду болезни (обострение, ремиссия). По форме различают БЛД доношенных и БЛД недоношенных (классическая и новая) [18].

«Классическая или тяжелая» БЛД представляет собой тяжелую форму данной патологии, которая в настоящее время встречается реже и вытеснилась менее тяжелыми формами, наблюдаемыми у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [11].

В настоящее время данная форма БЛД, обычно наблюдаемая у недоношенных новорожденных с тяжелым РДС, нуждающихся в длительной ИВЛ и высоких концентрациях  $O_2$ , встречается редко. Для нее характерны следующие изменения морфологии легких: инфильтрация клетками воспаления,

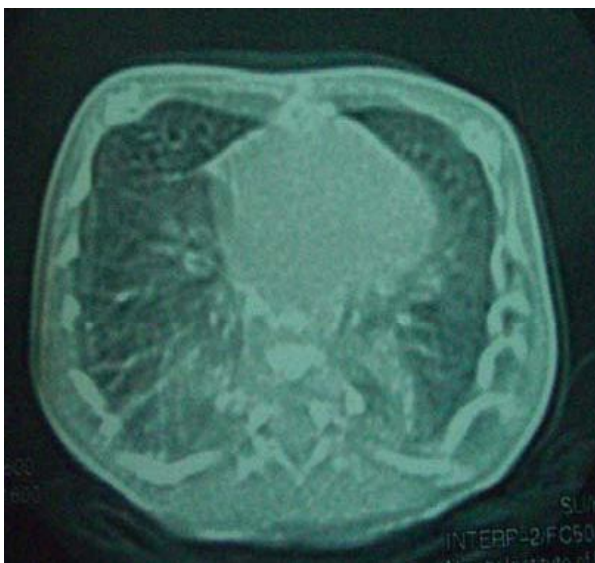


Рис.1. Компьютерная томограмма. БЛД III стадия.

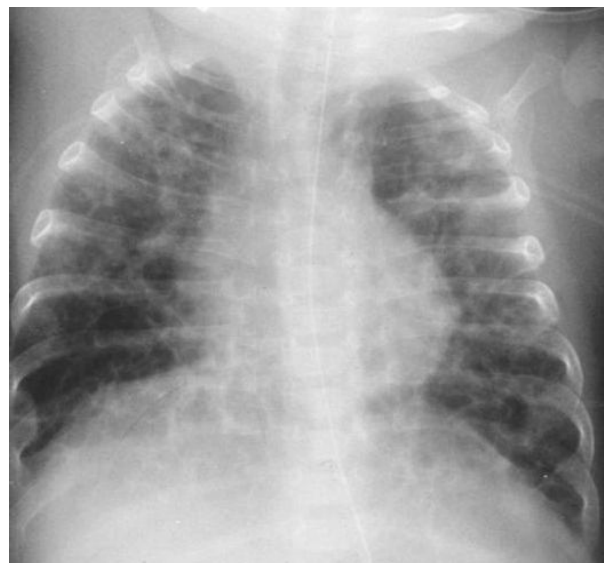


Рис. 2. Рентгенограмма. БЛД IV степени



чередование перераздутых участков с участками ателектазов и фиброза, некротизирующий бронхолит, перибронхиальный фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов. Основными факторами, приводящими к повреждению незрелого и дефицитного в отношении сурфактанта легкого, являются высокие концентрации  $O_2$  (за счет генерации активных форм кислорода и инициации перекисного окисления липидов) и высокое положительное давление в дыхательных путях. Дети, у которых развилась «классическая», или «тяжелая» БЛД, по данным W. N. Northway et al., имели средний гестационный возраст 32 недели. На сегодняшний день дети с таким гестационным возрастом, как правило, не подвержены развитию данного заболевания. Причины такой утраты чувствительности не совсем понятны, но, скорее всего, обусловлены применением глюкокортикостероидов антенатально с целью скорейшего созревания сурфактантной и, возможно, антиоксидантной систем легкого, а также широким использованием препаратов экзогенного сурфактанта, усовершенствованием аппаратов ИВЛ и применением стратегии искусственной вентиляции более подходящей для недоношенных новорожденных. Данная форма БЛД характеризуется повышенным сопротивлением дыхательных путей за счет их воспаления и гиперреактивности [12]. Течение заболевания часто осложняется вирусными и бактериальными инфекциями дыхательных путей, что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома (БОС) с ДН и дополнительному повреждению легких, обуславливающему длительную заболеваемость [16].

Дети с «новой или легкой» формой БЛД имеют РДС легкой степени тяжести или вообще его не развивают. Они обычно нуждаются в низких или средних концентрациях  $O_2$  и ИВЛ с низкими давлениями в дыхательных путях, и хорошо отвечают на введение экзогенного сурфактанта, что приводит к быстрой нормализации функции легких. Изменения на рентгенограмме у данной группы пациентов, как правило, менее выражены, и ОРИ на первом году жизни переносятся легче, у них реже отмечается развитие бронхообструктивного синдрома. В этой группе больных открытый артериальный проток и нозокомиальная инфекция играют важную роль в формировании хронической патологии легких.

Выделяют 3 степени тяжести БЛД по анамнестическим, клиническим и рентгенологическим данным (Геппе Н. А. и др. 2009) [18]. В возрасте до 28 сут. жизни диагноз БЛД не может быть установлен, в эти сроки правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска». В качестве самостоятельного диагноза БЛД выставляется у детей в возрасте только до 3 лет.

Осложнениями БЛД являются следующие состояния: ателектазы, пневмоторакс, правожелудочковая сердечная недостаточность, хроническое легочное сердце, хроническая дыхательная недостаточность, легочные инфекции трахеобронхомаляция, рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальная астма, эпизоды гипоксии, артериальная гипертензия, задержка роста и отставание физического развития, задержка нервно-психического развития; перинатальное поражение нервной системы [13,19,20].

Летальность при БЛД на первом году жизни составляет 23-36% [12].

Профилактика БЛД включает мероприятия, направленные на профилактику преждевременных родов (токолитики), СДР (гормональная терапия матери и заместительная терапия препаратами сурфактанта), собственно БЛД (сокращение минимума длительности ИВЛ, щадящие режимы ИВЛ, ограничение объема жидкости, раннее закрытие гемодинамически активного артериального протока, назначение дексаметазона). В постнатальном периоде необходимо проводить профилактику вирусных и бактериальных инфекций в связи со сниженным респираторным резервом и высокой частотой бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД.

Основные стратегии для терапевтических и профилактических вмешательств, применяемые у пациентов с БЛД, основаны на методологии доказательной медицины, согласно которым выделяют 4 группы вмешательств [18]:

1. Снижающие частоту развития БЛД. К лечебным стратегиям относят: раннее профилактическое введение сурфактанта; кислородотерапия для поддержания сатурации на уровне 92-95%, а для детей с легочной гипертензией – 94-96%; высокочастотная струйная вентиляция легких; кофеин; системные стероиды; витамин А.

2. Не оказывающие положительного действия на частоту развития БЛД, но позволяющие снизить сроки проведения ИВЛ, предупредить кислородозависимость и предотвратить частые осложнения. К лечебным стратегиям относят: пациент-триггерная вентиляция, медикаментозное закрытие открытого артериального протока, применение бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов, введение специфического иммуноглобулина против респираторно-синтициального вируса (RVS) [21].

3. Не влияющие на частоту развития БЛД. К лечебным стратегиям относят: антенатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона, лечебное применение сурфактанта, применение полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы, кромонов, диуретиков, ограничение жидкости.



4. Методы, в отношении воздействия которых убедительных данных пока не получено, но продолжают рандомизированные клинические исследования. К лечебным стратегиям относятся: высокочастотная осцилляторная вентиляция, постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP), антибиотикотерапия колонизации U.

Urealyticum; применение NO; раннее назначение инфузии аминокислот.

Таким образом, прогноз при БЛД серьезный. Он приводит не только к пожизненному нарушению функции легких, но также представляет существенные факторы риска нарушения психомоторного развития данного контингента детей.

#### Литература:

1. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации. *Росс. педиатрический журнал*. 2008; 2: 18-23.
2. Bankalary E., Abdenour G. E., Feller R., Gannon G. J. . Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. *Pediatrics*. 1979; 95: 819—823.
3. Davis J. M., W. N. Rosenfeld, MacDonald M. G., Seshia M. M. K., Mullert M. D. Bronchopulmonary dysplasia. *Avery's Neonatology*: 6th. N.-Y.: Lippincott Williams Wilkins. 2005; 578-599.
4. Northway W. H., R. C. Rosan, D. Y. Porter. Jr. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357-368.
5. Jobe A. H. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr.* 1999; 46: 641-657.
6. Овсянников Д. Ю., Чугунова О. Л., Гераськина В. П., Комлева Н. А., Морозова Е. Н., Милева О. И., Бабак О.А. Частота встречаемости хронических заболеваний легких у новорожденных. Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2008; 497.
7. Philip A.G. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1975;55(1):44—50.
8. Numazaki K. et al. *J. Clin. Pathol.* Chronic respiratory disease in premature infants caused by *Chlamydia trachomatis*. 1986; 39: 84-88.
9. Pacifico L. et al. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 579-586.
10. Greenough A., S. Kotecha, E. Vrijlandt. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217-233.
11. Stoll B. J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD network. *Pediatrics*. 2002; 110: 285-298.
12. Смагин А. Ю. А. К. Чернышев. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология*. 2004; 1: 71-74.
13. Sobonya R. et al. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2002; 16: 969-972.
14. Старевская С. В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинко рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001; 21.
15. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivisumab and update on the use of RSV/IGI. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 9, N 3: 253-254.
16. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва. 2010; 51.
17. Харченко М.В. Некоторые факторы формирования бронхолегочной патологии у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности. *Вопросы практической педиатрии*. 2005; 1: 569.
18. Овсянников Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4: 30-41.
19. Овсянников Д. Ю. Клинико фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. II Междисциплинарный конгресс «Ребенок, врач, лекарство». Сб. научных трудов. СПб. Изд. ГПМА. 2007; 111-112.
20. Schert R. F. Complications in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Bronchopulmonary dysplasia: Strategies for Total Patient Care*. Ed. by C. H. Lund. 1989; 48-50.
21. Lacase-Masmontel T. et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch. Dis. Child*. 2004; 89: 562-567.