

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2004

Д. Ю. Овсянников, Н. И. Петрук, Л. Г. Кузьменко

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ

Российский университет дружбы народов, Москва

Бронхолегочная дисплазия (бронхопупмональная дисплазия, БЛД) — приобретенное хроническое обструктивное заболевание легких, развивающееся вследствие респираторного дистресс-синдрома новорожденных и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сопровождающееся гипоксемией, измененной реактивностью бронхов с гиперчувствительностью дыхательных путей.

Термин БЛД был предложен W. J. Northway в 1967 г. на основании наблюдения и анализа рентгенограмм и патолого-анатомических заключений 32 недоношенных детей, находившихся на ИВЛ. Критерии БЛД были предложены E. Bankalagy в 1979 г. и включают указания в анамнезе больного на проведение ИВЛ в течение первых 3 дней жизни, сохранение в возрасте 28 суток жизни симптомов дыхательной недостаточности (тахипноэ, хрипы при аускультации, ретракция грудной клетки при дыхании и др.), наряду с характерными рентгенологическими изменениями и необходимостью в кислородной поддержке для поддержания уровня pO_2 более 50 мм рт. ст. [13].

Частота БЛД в среднем, по данным отчетов различных центров, составляет 20% от числа всех детей, потребовавших проведения ИВЛ, с колебаниями от 5% до 68%, и зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста: ее частота составляет 73% в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 г, 41% — с массой тела 1000—1499 г и 16% среди новорожденных с массой тела выше 1499 г [28]. С развитием технологий выхаживания и респираторной терапии недоношенных детей отмечается рост частоты БЛД одновременно со снижением смертности среди детей с массой тела менее 1000 г и гестационным возрастом менее 30 недель [52].

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 [30]; 2) токсическое действие кислорода, сопровождающееся некрозом эпителия дыхательных путей [26]; 3) баротравма легких, этиологическое значение которой было подтверждено при моделировании заболевания у обезьян, свиней, кроликов [21, 50]; 4) респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ — синдром дыхательных расстройств (СДР), болезнь гиалиновых мембран (БГМ), ателектаз, болезни утечки воздуха, апноэ [14, 32, 48], а также болезни сердечно-сосудистой системы, особенно с обогащением малого круга кровообраще-

ния [10]; 5) инфекционный процесс в результате колонизации дыхательных путей такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis* [49, 58], *Ureaplasma urealyticum* [18, 19, 35, 51, 60], *Mycoplasma hominis* [51], цитомегаловирус [56], *Pneumocystis carinii* [9], а также внутрибольничной флорой [11]; 6) отек легких вследствие избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, открытого артериального протока [10]; 7) легочная гипертензия вследствие фиброзных изменений артерий легкого [7, 16, 29]; 8) наследственная предрасположенность (мужской пол, бронхиальная астма в семейном анамнезе) [6, 15, 47]; 9) гиповитаминозы А и Е, дефицит селена, серосодержащих аминокислот, развивающиеся у детей, находящихся на парентеральном питании [5].

Согласно результатам **патолого-анатомических исследований**, выделяют 4 стадии развития БЛД, совпадающие с рентгенологическими находками [48]. В первые 3 дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром. II стадия развивается в последующие дни 1-й недели жизни и сопровождается деструкцией клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, отеком интерстициального и периваскулярного пространств, некрозом бронхиол, сквамозной метаплазией, гипертрофией гладкой мускулатуры, исчезновением клеток мерцательного эпителия. На 2—3-й неделе (III стадия) в легких увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов, повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхиолиту [33]. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным и перибронхиальным фиброзом в сочетании с очагами викарной, гипопластической и деструктивной эмфиземы (IV стадия). В этот период в стенках альвеол увеличивается число ретикулярных, коллагеновых, эластических волокон, структура которых нарушена [10].

Структурные изменения легочных артерий включают пролиферацию интимы, гипертрофию гладкой мускулатуры, распространение слоя гладкомышечных волокон на дистальные отделы сосудов, утолщение и фиброз адвентиция, уменьшение диаметра артерий. Нередкой находкой является тромбоз эмболическая окклюзия. В результате развивается легочная гипертензия, в тяжелых случаях — легочное сердце.

Данные стадии отражают течение процесса регенерации легких после дыхательной недостаточности, который представляется как конкуренция процессов роста эпителия и гиперпродукции интерстициальных фибробластов,

ведущей к фиброзу. БЛД в IV стадии является вариантом хронической обструктивной болезни легких [9]. Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхиолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, персистирующего интерстициального отека, интерстициального фиброза [4, 33, 41, 54].

Первичная (респираторные расстройства) и ятрогенная (ИВЛ, высокие концентрации кислорода) альтерация при БЛД сочетается с аутоповреждением легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции, что сближает *патогенез* БЛД с механизмом развития острого респираторного дистресс-синдрома (взрослых) [64]. Доказательством этого служат данные о повышении уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 β [53], интерлейкина 6 [12] в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), фактора некроза опухолей α (ФНО α) в сыворотке крови [7] и БАЛЖ [44]) в первые сутки жизни у детей, развивших впоследствии БЛД. Stenmark K. R. и соавт. [59] опубликовали данные, свидетельствующие о персистенции повышенного числа нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и высокой концентрации липидных медиаторов воспаления (лейкотриенов, тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов) в аспирате, полученном из трахеи больных БЛД. В целом в основе гиперреактивности бронхов при БЛД лежит хроническое воспаление [18].

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), развивающейся у недоношенных новорожденных детей, зависящих от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ.

Диагноз БЛД объединяет широкий ряд клинических проявлений и изменений на рентгенограмме. При легком течении БЛД наблюдается лишь невозможность снизить концентрации кислорода и смягчить параметры ИВЛ в течение 1—2 недель, удлиняется период выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых случаях на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния и «снять» ребенка с ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев. Как правило, основания для подозрения на БЛД возникают, когда ребенку требуется ИВЛ, особенно с положительным давлением в конце выдоха, в течение более одной недели. Клинические проявления БЛД в виде кашля и упорного бронхообструктивного синдрома сохраняются при тяжелом течении на фоне самостоятельного дыхания.

W. Northway и соавт. [48] описали *4 рентгенологические стадии развития БЛД*. В I стадии (1—3-й день), соответствующей картине СДР, выявляется нежная нодозно-ретикулярная сеть, положительная воздушная бронхограмма. II стадия (4—10-й день) отражает нарастание легочного отека, что проявляется уменьшением прозрачности легкого, нечеткостью контуров сердечной тени, но главные бронхи еще воздушны. В III стадии (10—20-й день) образуются мелкокистозные просветления («губ-

ка», «пузыри»), контур сердца визуализируется, эта стадия отражает начинающийся фиброз легочной стромы. Если данные изменения сохраняются более одного 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. Таким образом, типичные рентгенологические изменения появляются только на 3-й неделе.

Однако далеко не у всех детей наблюдается последовательное развитие данных стадий заболевания. Нередко бывает трудно отличить вновь появившиеся изменения от длительно существующих, возможно развитие БЛД с минимальными рентгенологическими изменениями, несопоставимыми с описанными выше. Часто поражение легких более гомогенно с множественными четкими кружевоподобными плотными очагами, идущими к периферии [10, 11, 14, 17, 25].

Лабораторные данные отражают хроническую природу заболевания [6, 9]. Показатели газов артериальной крови свидетельствуют о гиперкапнии, однако вследствие длительного течения заболевания рН обычно нормальная, гипоксемия развивается, если не проводится дополнительная оксигенация. При изучении функционального состояния легких выявляют повышение частоты дыхания, уменьшение дыхательного объема (при относительно нормальной легочной вентиляции), повышение артериально-альвеолярной разницы $PaCO_2$, повышение остаточного объема, признаки повышения резистентности в бронхолах. Электролитные нарушения включают повышение концентрации бикарбоната, а также осложнения терапии диуретиками (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия) или из-за ограничения введения жидкости (повышение азота мочевины, креатинина).

Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием *осложнений*, к которым относятся следующие:

- 1) лобарные или сегментарные ателектазы, склонные к персистенции [10, 39];
- 2) пневмоторакс [11];
- 3) правожелудочковая сердечная недостаточность, сопровождающаяся гипертрофией правого желудочка сердца и нередким развитием нарушений сердечного ритма вследствие поражения синоатриального или атриовентрикулярного водителя ритма и ишемических изменений в миокарде [10, 16, 24, 34];
- 4) хроническое легочное сердце, которое может сопровождаться усиленным толчком правого желудочка, единственным зубцом S_2 или высоким P_2 на ЭКГ [10];
- 5) тяжелая хроническая дыхательная недостаточность, требующая постоянных дополнительных ингаляций кислорода в домашних условиях [6];
- 6) трахеобронхомаляция [10];
- 7) рецидивирующие, обычно до 5—6-летнего возраста, бронхолегочные инфекционно-воспалительные заболевания, одной из причин которых является снижение показателей клеточного иммунитета [1, 3, 4, 20, 32];
- 8) рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальная астма вследствие развития гиперреактивности бронхов, сохраняющейся и в возрасте 7—10 лет [1, 4, 14, 38, 42, 43, 57];
- 9) эпизоды гипоксии, которые могут приводить к длительному апноэ с брадикардией и внезапной смерти [61];
- 10) преходящая системная артериальная гипертензия (чаще встречается на первом году), хорошо купирующаяся гипотензивными средствами [16];
- 11) белково-энергетическая недостаточность, задержка роста и отставание физического и нервно-психического развития [4, 31, 37, 62].

Летальность при БЛД на первом году жизни колеблется в пределах 23—36% [40, 42, 63].

БЛД *дифференцируют* в первые 3 недели от затянувшейся стадии выздоровления при СДР, пневмонии, легочного кровоизлияния. Позднее приходится проводить дифференциальный диагноз с синдромом Вильсона—Микити, интерстициальной эмфиземой, лобарной эмфиземой, врожденными аномалиями сосудов легких, муковисцидозом, бронхиальной астмой. Данные анамнеза (преждевременные роды, масса тела при рождении менее 1500 г, СДР с первых часов жизни, ИВЛ с жесткими параметрами более 6 суток, кислородозависимость не менее одного месяца), клинические симптомы (кашель и стойкие физикальные изменения, нарастание обструктивных нарушений при наложении вирусной инфекции, признаки скрытой дыхательной недостаточности, выявляемой при нагрузке — сосании, движении, плаче), наличие сопутствующих состояний (легочное сердце в раннем возрасте, неврологическая симптоматика, отставание в физическом развитии) делают диагноз БЛД весьма вероятным. Рентгенологические изменения (признаки фиброза в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей в средне-медиальных отделах, чередующиеся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижнелатеральных отделах) у детей старше одного месяца свидетельствуют о достоверности диагноза БЛД [1, 4].

Лечение БЛД симптоматическое. Может потребоваться дополнительное проведение ИВЛ и/или обеспечение кислородом в течение нескольких недель или месяцев. Давление в аппарате ИВЛ и концентрацию кислорода в подаваемом воздухе необходимо максимально уменьшить, при этом чрезвычайно важно не допустить развития гипоксемии, поскольку низкое pO_2 способствует спазму сосудов легких и может привести к легочной гипертензии, развитию легочного сердца и правожелудочковой недостаточности. Возможно поддержание pCO_2 на уровне 45—60 мм рт. ст. при pH более 7,25, сатурации кислорода — 90—95%, pO_2 — 55—70 мм рт. ст. При торпидной гипоксемии, требующей высокого давления на выдохе, применяют курсы высокочастотной осцилляционной ИВЛ. На стадии клинических испытаний находится жидкостная вентиляция легких. Обязательным является контроль за оксигенацией крови и концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. Предпочтение отдается непрерывному транскутанному мониторингу pO_2 или показателям насыщения крови кислородом.

После прекращения ИВЛ осуществляют дотацию кислорода в концентрации, позволяющей поддерживать pO_2 на уровне 55 мм рт. ст. Когда эти параметры стабильны у ребенка, находящегося в кислородной палатке с содержанием кислорода менее 30%, можно переходить на подачу кислорода через носовой катетер. Срок госпитализации может быть сокращен путем внедрения программ кислородотерапии на дому [2].

В связи с повышенными метаболическими потребностями при дыхательной недостаточности принципиальное значение имеет обеспечение адекватной калорийности питания, равной 120—140 ккал/кг/сут. В зависимости от состояния новорожденного питание может осуществляться парентерально (с введением аминокислот из расчета белка 2—3 г/кг/сут и жировых эмульсий из расчета 0,5—3 г/кг/сут) или с помощью назогастрального зонда. Раннее введение коллоидных растворов в парентеральное питание (до 5—6-го дня жизни) увеличивает риск развития БЛД [9]. Суточное количество жидкости ограничива-

ют минимальными потребностями — 100—120 мл/кг/сут — из-за опасности развития отека легких, особенно при персистирующем артериальном протоке [2].

Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у этих больных персистирующего отека легких, бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в дыхательных путях, постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации [54].

У небольшого числа детей с БЛД отмечается кратковременный положительный эффект после ингаляционного введения сальбутамола; независимо от возраста и массы тела применяют стандартную дозу 2,5 мг [8, 23]. Вместе с тем ингаляции ипратропиума бромидом и комплексного препарата беродуала реже сопровождаются развитием побочных эффектов (тахикардия, дрожь). Бронходилатирующее действие эуфиллина по сравнению с β_2 -агонистами выражено меньше, но он обладает другими важными при БЛД эффектами — оказывает стимулирующее действие на дыхательный центр, усиливает диурез.

Для улучшения дренажной функции бронхов проводят вибрационный и перкуSSIONный массаж грудной клетки. Необходимо своевременное удаление мокроты из интубационной трубки, применение муколитических препаратов (ацетилцистеин, амброксол энтерально или в ингаляциях через небулайзер) [2].

Диуретики применяют у детей с БЛД для улучшения легочной эластичности и уменьшения резистентности дыхательных путей за счет выведения излишков натрия и воды. Фуросемид (1 мг/кг внутривенно или внутримышечно или 2 мг/кг внутрь) от 1 до 3 раз в день применяют короткое время (до одной недели), длительное его использование вызывает гиперкальциурию и, как следствие, — остеопороз, переломы, нефрокальциноз. Современная тактика применения этого препарата при БЛД предусматривает введение через небулайзер (1 мг/кг для препарата внутривенного введения, растворенного в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 6 ч), что приводит к улучшению растяжимости легких и дыхательного объема без влияния на функции почек. Для длительной диуретической терапии (до 2—2,5 месяцев) наиболее подходит сочетание гипотиазида (хлортиазид) в дозе 2 мг/кг/сут и спиронолактона (верошпирон) в дозе 2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. Эти препараты вызывают менее выраженные электролитные нарушения. В течение всего периода лечения диуретиками производят мониторинг водно-электролитного состояния, ультразвуковое исследование почек с коррекцией выявленных нарушений [8, 36].

С 80-х годов прошлого века в практику лечения новорожденных с БЛД прочно вошли глюкокортикоидные гормоны. Наибольшее распространение получило использование профилактических курсов дексаметазона: 1) стандартная схема: 500 мкг/кг дексаметазона внутрь или внутривенно один раз в день в течение 7 дней и 2-й курс, уменьшающийся к концу; 9-дневный курс назначают позднее при необходимости; 2) пульс-терапия: 250 мкг/кг чистого дексаметазона внутрь или внутривенно 2 раза в день в течение 3 дней каждые 10 дней до тех пор, пока ребенок не перестанет быть зависим от кислорода; 3) длительное лечение (6 недель) с использованием высоких доз: начальная доза 500 мкг/кг внутрь или внутривенно 1 раз в день в течение 3 дней, затем дозу препарата прогрессивно снижают до 100 мкг/кг через день на последней неделе лечения [8].

Существует несколько объяснений эффектов стероидов, ведущих к улучшению функции легких: поддержа-

ние β -адренергической активности, стимуляция продукции антиоксидантов, стабилизация клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессия цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани. Побочные эффекты при назначении стероидов многочисленны и включают сепсис, артериальную гипертензию, обратимую гипертрофию желудочков сердца, нередко протекающую с клапанной дисфункцией, интолерантность к глюкозе, гипервозбудимость, перфорацию кишечника, супрессию функции надпочечников, персистирующую 2—4 недели при курсе дексаметазона более 10 дней [8, 27, 45, 46, 54].

Альтернативой системного применения дексаметазона при БЛД являются будесонид (пульмикорт) и другие ингаляционные стероиды (флутиказон, беклометазон). Суточная доза ингаляционных стероидов составляет примерно 400 мкг/кг, ее дают в 2 приема через спейсер (аэрокамбер) или небулайзер. Предварительный анализ результатов многоцентровых испытаний показал, что начатая в первые 3 дня жизни профилактическая терапия будесонидом у недоношенных детей менее 32 недель гестации с тяжелым СДР приводит к достоверному снижению частоты БЛД и укорочению длительности ИВЛ. Обычный курс терапии составляет 3 дня, но у ряда детей его продлевали до 15 дней [8].

Учитывая важную патогенетическую роль инфекционного воспаления в развитии БЛД, при наличии внутриутробной инфекции, трахеобронхита, пневмонии назначают антибактериальную терапию. Выбор антибиотика производят с учетом предполагаемого возбудителя: цефалоспорины 3-го поколения, имипенемы, аминогликозиды назначают при частом внутрибольничном инфицировании аэробными грамотрицательными бактериями; макролиды — при атипичной этиологии инфекции [2, 3]. Отмечен положительный эффект кларитромицина у детей раннего возраста с БЛД, связанной с колонизацией дыхательных путей *U. urealyticum*. Предполагается, что своевременная адекватная антибактериальная терапия детей в таком случае может предупредить последующее развитие у них бронхиальной астмы [22].

В 80—90-х годах прошлого века в ряде исследований для снижения частоты БЛД использовали сразу после рождения внутримышечное или внутривенное введение фармакологических доз витамина Е. В настоящее время к его назначению стали относиться более осторожно, все парентеральные препараты исключены из общей практики из-за неудачных результатов применения, а введение витамина Е внутрь ассоциируется с повышением частоты некротизирующего язвенного колита, что может быть связано с высокой осмолярностью препарата. Более того, отсутствуют доказательства его влияния на частоту или тяжесть БЛД. Вместе с тем в некоторых отделениях новорожденным с массой тела менее 1000 г или 1500 г сразу после рождения однократно внутримышечно вводят препарат в дозе 20 мг/кг. Это меньше, чем доза, использовавшаяся в большинстве исследований. Изучение эффективности применения витамина А у детей с БЛД также не дало убедительных результатов [8, 9, 55].

Дальнейшее, после неонатального периода, *течение*

БЛД волнообразное, зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6—12 месяцев, но у части больных нарушения сохраняются длительно [4, 10, 14].

Родители больного ребенка нуждаются в эмоциональной поддержке, поскольку течение БЛД непредсказуемо, а выздоровление может быть очень медленным.

После выписки из стационара детям с клинко-рентгенологическими или только рентгенологическими признаками БЛД проводят *диспансерное наблюдение* по следующему плану [4, 6]. Рекомендуются гипоаллергенный режим в связи с риском развития бронхиальной астмы, минимизация контактов с инфекционными больными. Важное значение имеет обучение родителей подсчету частоты дыхания и пульса, диагностике дыхательной недостаточности по наличию свистящего дыхания, а также обучение комплексу пассивных дыхательных упражнений и массажа с рекомендациями регулярных занятий. Все родители обязаны получить инструкции по проведению сердечно-легочной реанимации. Больные БЛД нуждаются в повторном рентгенологическом обследовании в возрасте 6—12 мес и контроле за состоянием функции дыхания и показателями газов крови, наблюдении пульмонолога. Рекомендуются периодически выполнять биохимические исследования с целью диагностики рахита, эхокардиографические — для выявления гипертрофии правого желудочка. Осмотр ребенка специалистами — невропатологом, физиотерапевтом, окулистом — помогает оптимизировать лечение с учетом сопутствующей патологии. Должна быть полностью проведена иммунизация. При развитии интеркуррентной инфекции с нарастанием обструктивных нарушений используют ингаляционные бронхолитические препараты (сальбутамол, беродуал) в течение 5—7 дней, как для купирования приступа бронхиальной астмы; при нарастании дыхательной недостаточности необходима госпитализация. При отсутствии контроля над воспалительным процессом в дыхательных путях назначают базисную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами до клинического и рентгенологического улучшения курсом от нескольких месяцев до 2,5 лет [1]. В связи с возможной этиологической ролью атипичных возбудителей (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*) в развитии БЛД и способностью этих микроорганизмов персистировать и вызывать рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей с БЛД при назначении антибиотиков предпочтение отдают макролидам [3, 22].

Профилактика БЛД включает мероприятия, направленные на профилактику преждевременных родов (токолитики), СДР (гормональная терапия матери и заместительная терапия препаратами сурфактанта достоверно снижали частоту развития БЛД), собственно БЛД (сокращение до минимума длительности ИВЛ, щадящие режимы ИВЛ, ограничение объема жидкости, раннее медикаментозное с помощью индометацина или оперативное закрытие гемодинамически активного артериального протока, назначение дексаметазона).

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала

<http://www.pediatrics-journal.ru> № 1/2004, приложение № 3.