Гомельский государственный медицинский университет
кафедра педиатрии

Бронхолегочная дисплазия

ассистент кафедры Румянцева О.А.

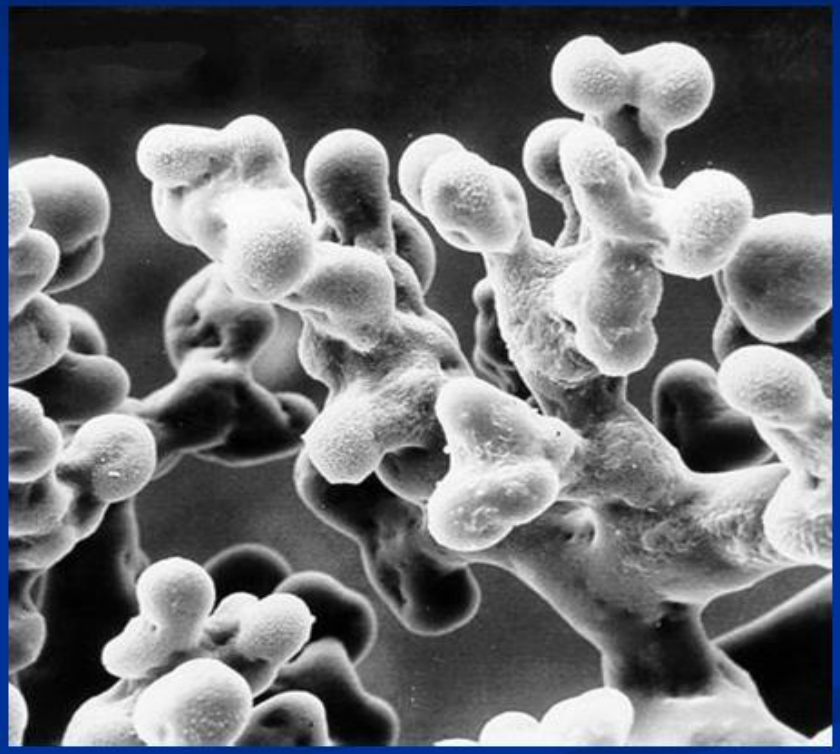
Бронхолегочная дисплазия (БЛД) - хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе терапии респираторных расстройств с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями.

Развитие легких:

- Эмбриональный период (4-6 недели)
- Псевдогландулярный период (7-16 недели)
- Каналикулярный период (17-27 недели)
- Саккулярный период (28-35 недели)
- Альвеолярный период (36неделя- 3 года)

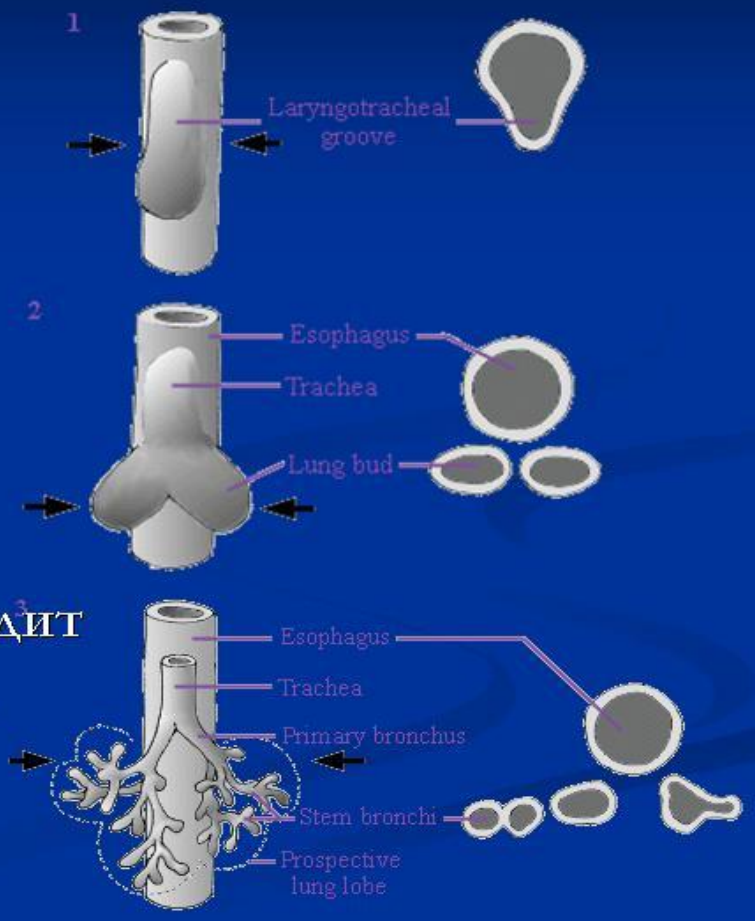
Альвеоляризация

- Вначале септация формирует саккулы (мешочки), а затем появление септальных гребней указывает на начало альвеоляризации.
- Burri : эти процессы являются единой продолжительной септацией, обладающей некоторым потенциалом альвеолярного развития даже после окончания основной фазы альвеоляризации.
- Легочное микрососудистое русло продолжает развитие параллельно с ростом легких, также и после того, как альвеоляризация прекратилась

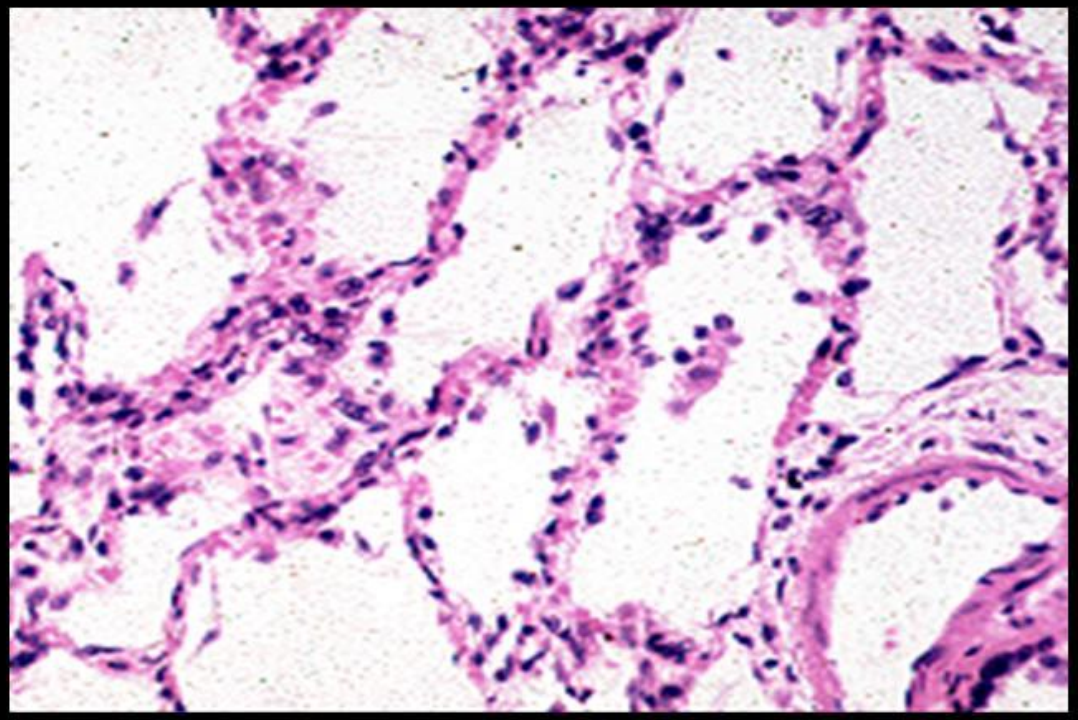


Патофизиология

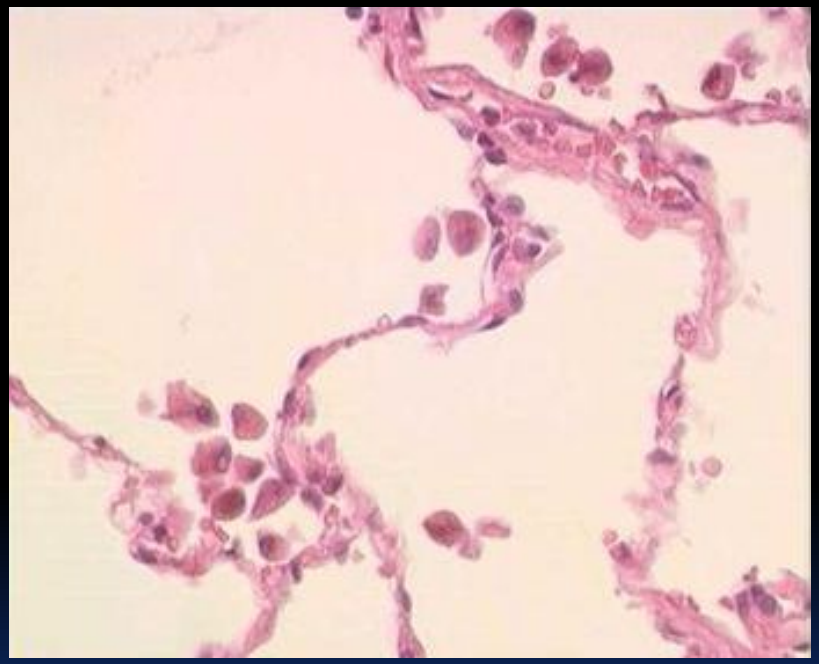
- Альвеолярная стадия развития легких продолжается приблизительно от 36 недели гестации до 18 месяцев постнатально, причем наиболее бурная альвеоляризация происходит в пределах до 5-6 месяцев после рождения



Нормальная альвеолярная система



Ингибирование альвеоляризации



- Волюмотравма и баротравма
- Кислород (гипероксия или гипоксия)
- Воспаление(цитокины TGFa, IL-П, IL-6, IL-13)
- Инфекция
- Неадекватное питание
- Кортикостероиды

Этиологические факторы повышающие риск развития БЛД

Причины, приводящие к рождению недоношенного ребенка:

- Гинекологический и акушерский анамнез: Невынашиваемость, частые прерывания беременности, привычные выкидыши, преждевременные роды за счет гестоза, ХФПН и др., специфические и неспецифические заболевания органов репродуцирования.
- Соматический анамнез: ОРВИ в различные сроки беременности, инфекционный процесс, хронические заболевания.
- Анамнез родов: длительный безводный период, затяжные и стремительные роды, тяжелая гипоксия плода, асфиксия новорожденного, аспирация мекония, травматичные роды и др.

Состояния новорожденного, требующие респираторной поддержки:

- Внутриутробные инфекции с преимущественным поражением легких (герпетическая, хламидийная, микоплазменная, бактериальная и др.), и их комбинации.
- Степень гестации. Чем меньше масса ребенка при рождении, тем выше риск развития БЛД. В основном, масса тела варьируется в пределах до 1000 - 1400 г., а срок гестации 27-34 недели.
- Отечный синдром. Чрезмерное введение жидкости в организм ребенка усиливает интерстициальный отек легочной ткани.
- Персистирующие фетальные коммуникации преимущественно с лево-правым шунтом и легочной гипертензией не позволяющие вовремя отходить от высоких концентраций кислородовоздушной смеси.
- Синдром мекониальной аспирации. Многократный лаваж трахеобронхиального дерева.

Собственно искусственная вентиляция легких:

- Длительная ИВЛ с применением «жестких» режимов (FiO_2 >
- 0,6; PEEP > 4 – 6 см. вод. ст.; RR > 70-80 в мин.; MAP > 13-14).
- Не адекватно «жесткие» режимы ИВЛ, более 6-7 суток, по
- причине тяжелых поражений головного мозга различного
- генеза.
- Пролонгированная ИВЛ без контроля за механикой дыхания.
- Травматизация «здоровой» ткани легких оказывается намного
- сильнее, чем уже пораженной инфекционным процессом.
- Качество аппарата ИВЛ, дисбаланс температурного режима и
- неадекватное увлажнение в контуре респиратора.

Механизмы развития БЛД.

- Незрелость
- Токсическое действие каслорода
- Баротравма легких
- Респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ
- Инфекция
- Отек легких
- Легочная гипертензия
- Наследственная предрасположенность
- Гтповитаминозы А и Е

Незрелость у недоношенного ребенка анатомических структур легкого, системы сурфактанта и созревающей одновременно с ней, в третьем триместре беременности, антиоксидантной системы легких, включающей супероксиддисмутазу, глютатион пероксидазу и каталазу, играет роль в избыточном растяжении дыхательных путей и предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом [Fitzerald D. et al., 1994].

Токсическое действие кислорода

Гипероксидное повреждение легких приводит к некрозу эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров, трансформации альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа [Evans M. J., 1994]. Следствием "окислительной атаки" является нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии.

Баротравма легких

Токсическое действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси приводит к повреждению эпителиального и эндотелиального клеточных барьеров и развитию протеинсодержащего отека легочной ткани, что сопровождается снижением растяжимости альвеол, уже нарушенной вследствие дефицита сурфактанта. Снижение комплайнса легких и нарастающие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений обуславливают необходимость использования более высоких параметров ИВЛ, что замыкает порочный круг, усиливая повреждение легких [Davis J. M., Rosenlfeld W. N., 1994]. Частые колебания температуры и влажности в ходе ИВЛ нарушают мукоцилиарный клиренс. Применение ИВЛ с постоянным положительным давлением способствует возникновению разрывов альвеол с образованием интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса.

Респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ

Первичные (синдром дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран, ателектаз, болезни утечки воздуха)

Вторичные (апноэ, персистирующее фетальное кровообращение и другие формы врожденных болезней сердечно-сосудистой системы, в частности врожденных пороков сердца, особенно с обогащением малого круга кровообращения.

Инфекция

- Chlamydia trachomatis,
- Ureaplasma urealyticum,
- Mycoplasma hominis, цитомегаловирус,
- Pneumocysta carinii

Указанные возбудители могут вызывать хорионамнионит, преждевременные роды, а также легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацию сурфактанта). Одной из причин развития вторичной инфекции, вызванной внутрибольничной флорой, является интубация трахеи.

Отек легких

Причинами его могут быть:

- избыточный объем инфузионной терапии,
- нарушения выведения жидкости,
- открытый артериальный проток.

Легочная гипертензия

При БЛД диаметр артерий, по которым кровь поступает к тканям, подвергшимся рубцеванию, уменьшается, их мышечная стенка утолщается. Фиброзные изменения части артерий приводят к снижению суммарного поперечного сечения артериального русла легких. Повышенная проницаемость капилляров, низкое онкотическое давление крови, повышенный вследствие ИВЛ синтез вазопрессина и альдостерона и ухудшение лимфатического дренажа на фоне фиброзных изменений лимфатических сосудов способствуют развитию интерстициального отека легких. Это пролонгирует течение тканевой воспалительной реакции и ведет к развитию структурных аномалий сосудов, усугубляющих легочную гипертензию.

Наследственная предрасположенность

Имеются эпидемиологические данные о большой частоте бронхиальной астмы среди родственников больных БЛД. Делается вывод, что генетически обусловленная гиперреактивность дыхательных путей увеличивает риск развития БЛД [Bertrand J. M. et al., 1985] .

Гиповитаминозы А и Е

Витамин А участвует в нормальном росте и дифференцировке эпителиальных клеток. При его дефиците последовательность патологических изменений такая же, как при БЛД: некротический трахеобронхит, сквамозная метаплазия, снижение растяжимости, увеличение резистенса дыхательных путей, увеличение работы дыхания. У недоношенных с низкой массой тела при рождении имеет место снижение уровня ретинола и ретинол-связывающего белка в сыворотке крови, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, перемещения воды через трахеобронхиальный эпителий и к повышению резистентности дыхательных путей.

Классификация БЛД

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 дня 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 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Нуждаемость в кислороде менее 30% в 36 нед. или 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 нед. или при выписке	Нуждаемость в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56 день жизни или при выписке

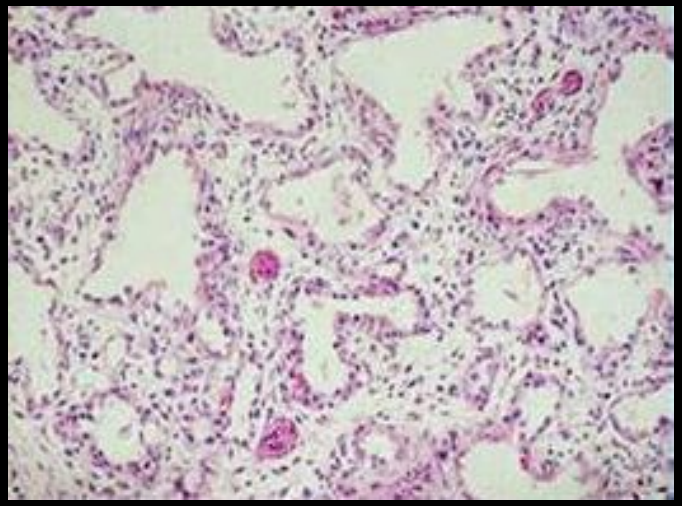
[ALAN H. JOBE & EDUARDO BANCALARI Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol.163, No.7, June 2001]

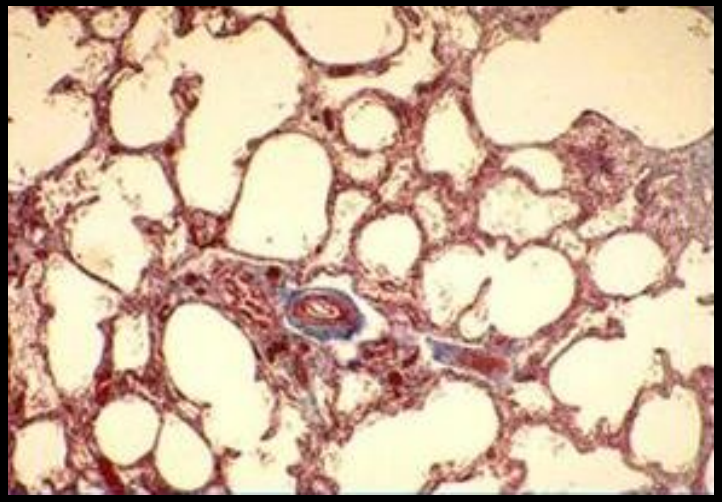
- *Легкая степень*: в покое тахипное отсутствует, симптомы бронхообструкции на фоне респираторной инфекции, R-логически выявляется умеренная эмфизема
- *Средняя степень*: тахипное при физической нагрузке, сухие хрипы на выдохе, мелкопузырчатые хрипы на фоне клинического благополучия, обструкция усиливается при респираторной инфекции, R-логически эмфизема + локальный пневмосклероз
- *Тяжелая степень*: в покое тахипное и выраженная обструкция, при аускультации ослабление дыхания, отставание в физическом развитии, легочное сердце, R-логически эмфизема, обеднение легочного рисунка, множественные участки пневмосклероза, ателектазы, дисателектазы, перибронхиальные изменения, кардиомегалия

БЛД - синдром повреждения легких

- **Классическая БЛД** - повреждение легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе
- **Новая БЛД** - паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого крута у детей с очень низкой массой тела при рождении

Гистология БЛД





Классическая БЛД

- Интерстициальный отек
- Фиброз
- Перерастянутые альвеолы

Новая БЛД

- После терапии сурфактантом
- Мало фиброза
- Задержка альвеоляризации и микрососудистого развития
- Большие альвеолы

Для БЛД характерны следующие нарушения легочных свойств:

- Снижение compliance (эластичности легочной ткани);
- увеличение resistance (динамического сопротивления дыхательных путей);
- длинная временная константа;
- увеличение анатомического мертвого пространства;
- увеличение функциональной остаточной емкости легких (следствие эмфиземы);
- аномальное вентиляционно-перфузионное соотношение;
- повышенная реактивность бронхов;
- обструкция бронхов;
- нарушенный газообмен,
- низкий дыхательный объем,
- увеличение частоты дыхания,
- низкое Pa O_2,
- накопление CO_2.

Рентгенологические стадии БЛД:

- 1-3 день (соответствует картине СДР): нежная нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
- 4-10 день (отражает нарастание легочного отека): уменьшается прозрачность легких, контуры сердца нечеткие, главные бронхи еще воздушны
- 10-20 день (отражает начинающийся фиброз легочной стромы): образуются мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), контур сердца визуализируется
- Старше 1 месяца (хроническая БЛД): линейные и лентообразные уплотнения (участки фиброза), кардиомегалия

1 стадия

2 стадия

3 стадия

4 стадия

Критерии БЛД

- Указание в анамнезе на проведение ИВЛ в первые трое суток жизни
- Сохранение в возрасте более 28 суток жизни симптомов дыхательной недостаточности
- Характерные рентгенологические изменения
- Необходимость оксигенотерапии для поддержания PaO_2 более 50 мм Hg в возрасте более 28 суток

Осложнения

- *Лобарные или сегментарные ателектазы*
- *Пневмоторакс;*
- *Правожелудочковая сердечная недостаточность.*
- *Хроническое легочное сердце*
- *Хроническая дыхательная недостаточность*
- *Легочные инфекции*
- *Трахеобронхомаляция.*
- *Рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальная астма.*
- *Эпизоды гипоксии*, которые в результате ненормальной реакции на снижение PO_2 у детей с БЛД могут приводить к длительному апноэ с брадикардией.
- *Преходящая системная артериальная гипертензия*
- *Задержка роста и отставание физического развития.*
- *Задержка нервно-психического развития.*
- **Летальность при БЛД на первом году жизни составляет 23-36%.**

Терапия

- *Щадящее проведение ИВЛ.*
- *Адекватное энергетическое обеспечение* (130-140 ккал/кг/сут)
- *Максимальный покой, оптимальный температурный режим*
- *Жидкостная поддержка ограничивается максимально 150 мл/кг/сут*
- *Бронходилататоры:*
- *теофиллин*- максимальная доза 5 мг/кг/сут;
- ингаляционно *сальбутамол* 0,25 мг/кг в 2 мл 0,9% натрия хлорида- максимально 3 дозы;
- *ипратропиумбромид* 0,01 мг/кг – максимально 3 дозы;
- дискуссионно- *будесонид*- 0,25 мг 2 раза в день.

***Диуретики*:**

- комбинация *гидрохлортиазида* и *спиронолактона* по 2 мг/кг/сут каждого в два приема под контролем электролитов в плазме и моче.
- коротким курсом (до 1 недели)- *фуросемид* (1 мг/кг в/в или в/м или 2 мг/кг внутрь) от 1 до 3 раз в день. Современная тактика применения этого препарата при БЛД предусматривает введение через небулайзер 1 мг/кг внутривенного препарата, растворенного в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 6 ч, это приводит к улучшению растяжимости легких и дыхательного объема без влияния на функции почек.

Глюкокортикоиды

Положительные эффекты:

- Стабилизация клеточные и лизосомальных мембран;
- Стимуляция синтеза сурфактанта;
- Повышение сывороточной концентрации вит А;
- Ингибирование простагландина и лейкотриенов;
- Разрушение агрегации гранулоцитов;
- Улучшение легочной микроциркуляции.
-

Отрицательные эффекты:

- *Ингибирование альвеоляризации;*
- *Артериальная гипертензия;*
- *Гипергликемия;*
- *Задержка воды;*
- *Потеря веса/избыточная весовая прибавка;*
- *Желудочно-кишечные кровотечения;*
- *Перфорация кишечника;*
- *Нейротоксичен;*
- *Церебральный паралич;*
- *Адреналовая супрессия.*

Схемы ГК-терапии

- 0.6 мг/кг/сут - 0,4 мг/кг/сут – 0,2 мг/кг/сут – редуцируем каждые 2 дня.
- 0,3 – 0,5 мг/кг/сут в 2 приема на 3 дня, затем отмена на 7-10 дней, затем снова в такой же дозе еще 3 дня.
- 0,1 мг/кг/сут – 3 дня, для недоношенных детей сроком гестации до 28 недель доза составляет 0,05 мг/кг/сут.

Антибактериальная терапия

- Выбор антибиотика производится с учетом предполагаемого возбудителя: цефалоспорины III поколения, имипенемы, аминогликозиды назначаются при частом внутрибольничном инфицировании аэробными грамотрицательными бактериями; макролиды - при атипичной этиологии инфекции.
- 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.

- При подтвержденной респираторно-синцитиальной инфекции нижних дыхательных путей у детей с БЛД в США используют рибавирин. Кроме того, в лечении таких детей доказана важная роль активного воздействия на процессы воспаления путем назначения иммуноглобулинов, препаратов, воздействующих на протеазы, уровень которых значительно увеличен при БЛД. В настоящее время с этой целью изучается эффективность рекомбинантных ингибиторов протеаз.

- Физиотерапия - при БЛД особенно важна!
- NO (оксид азота) – короткоживущий газ, являющийся селективным вазодилататором. При ингаляции очень быстро метаболизируется эритроцитами, системной гипотензии не наступает.

Профилактика

- Профилактика преждевременных родов
- Пренатальная профилактика РДС (ГК, мукосольван)
- Заместительная терапия сурфактантом
- Сокращение до минимума длительности ИВЛ, максимально щадящие режимы вентиляции, ранняя экстубация
- Ограничение объема жидкости
- Раннее медикаментозное (индометацин) или оперативное закрытие гемодинамически активного артериального протока
- Не допускать раннюю перевязку пуповины при рождении недоношенного ребенка.