

# **Бронхолегочная дисплазия новорожденных**

**Доцент кафедры госпитальной педиатрии  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ,  
к.м.н. О.А.Брюханова**

# Определение



- **Бронхолегочная дисплазия (БЛД), (Bronchopulmonary dysplasia (BPD))-полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии.**

# Частота БЛД в России

- Москва – 11–21% Д.Ю.Овсянников, 2010
- Санкт–Петербург – 10% А.В.Богданова, 2004
- Уфа – 22,1% П.В.Панов, 2011
- Благовещенск – 20,6% М. В. Харченко, 2005
- Самара – 12,9% В.А.Жирнов, 2010



# **Факторы риска развития БЛД (немодифицируемые эндогенные )**

- **Недоношенность, малая масса тела при рождении (<2500 г)**
- **Задержка развития легких**
- **Недостаточность антиоксидантной защиты**
- **Задержка внутриутробного развития**
- **Генетическая предрасположенность**
- **Белая раса**
- **Мужской пол**

# **Факторы риска развития БЛД (модифицируемые эндогенные )**

- **Недостаточность сурфактанта**
- **РДС**
- **Функционирующий открытый артериальный проток**
- **Надпочечниковая недостаточность**
- **Синдром аспирации мекония**
- **Гастроэзофагеальный рефлюкс**
- **Легочное кровотечение**
- **Синдромы утечки воздуха**

# **Факторы риска развития БЛД (модифицируемые экзогенные )**

- **ИВЛ с высоким МАР**
- **Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис)**
- **Нарушение питания**
- **Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния**
- **Избыток жидкости и отек легких**

# Механизмы развития БЛД



- Незрелость легких;
- Гипоксия;
- Волюмотравма, баротравма легких;
- ОАП;
- Оксидантный стресс;
- Бактериальная инфекция, воспаление;
- Задержка жидкости и отек легких;
- Легочная гипертензия;
- Бронхиальная обструкция за счет отека слизистой и бронхоспазма;
- Метаплазия эпителия

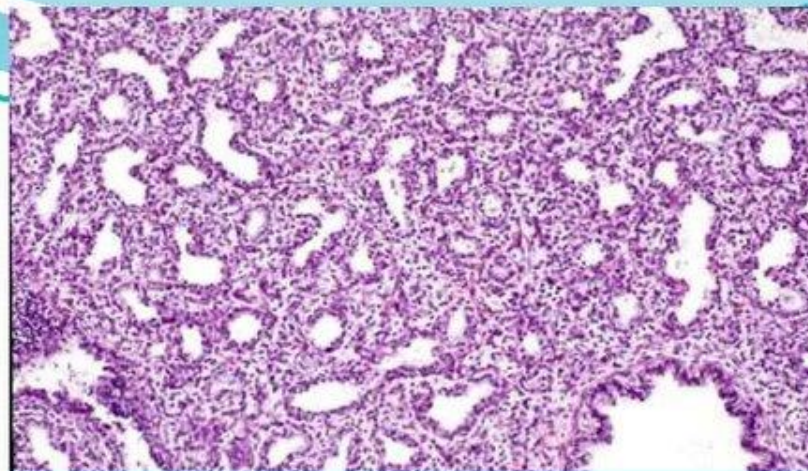
# Стадии формирования легких

- Эмбриональная – первые 5 недель, формирование проксимальных отделов ДП
- Псевдожелезистая (псевдогландулярный период) – 5-16 неделя, формирование бронхиального дерева
- Канальцевая (каникулярный период) – 16-24 неделя, формирование ацинусов
- Мешотчатая (саккулярный период) – 24-36 недель, формирование участков газообмена
- Альвеолярная (постнатальный период) – 36 недель и выше, формирование дыхательной поверхности

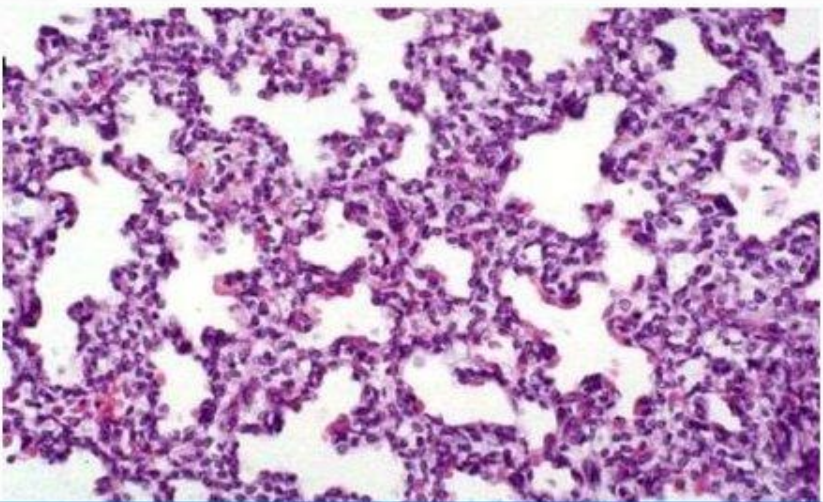




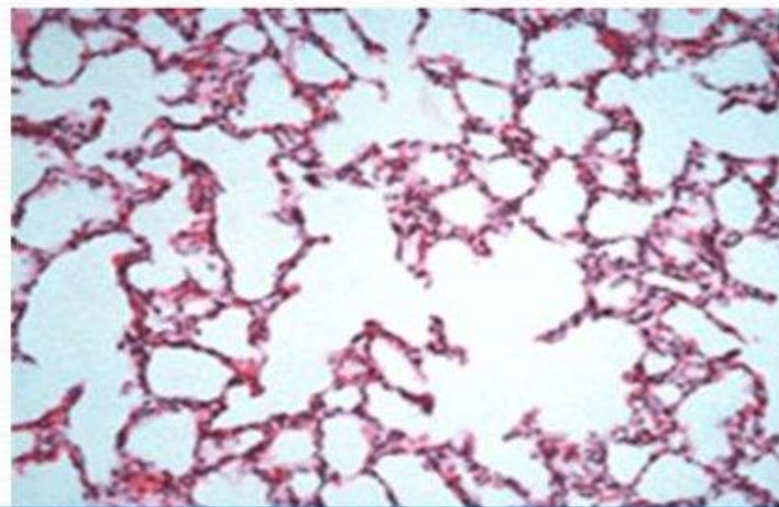
Псевдожелезистая стадия



Канальцевая стадия



Мешотчатая стадия



Альвеолярная стадия



# БЛД

- Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол;
- проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности;

# Для БЛД характерны



- **Снижение compliance (эластичности легочной ткани);**
- **увеличение resistance (динамического сопротивления дыхательных путей);**
- **увеличение анатомического мертвого пространства;**
- **увеличение функциональной остаточной емкости легких (следствие эмфиземы);**
- **аномальное вентиляционно-перфузионное соотношение**
- **повышенная реактивность бронхов**
- **обструкция бронхов**

# КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

- искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР) и другая; терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше;
- дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше. зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, НСРАР).



# Рентгенологическими критерии

- интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани,
- фиброз,
- лентообразные уплотнения.



# Легкая БЛД

- **Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке для детей с ГВ менее 32 недель**
- **Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке для детей с ГВ 32 недели и более.**



# Среднетяжелая БЛД

- Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. или при выписке для детей с ГВ менее 32 недель
- Потребность в кислороде менее 30% на 56 день или при выписке для детей с ГВ 32 недели и более.



# Тяжелая БЛД

- Потребность в кислороде более 30% и/или P<sub>RV</sub>, NSRAP в 36 нед. или при выписке для детей с ГВ менее 32 недель
- Потребность в кислороде более 30% и/или P<sub>RV</sub>, NSRAP на 56 день или при выписке для детей с ГВ 32 недели и более.





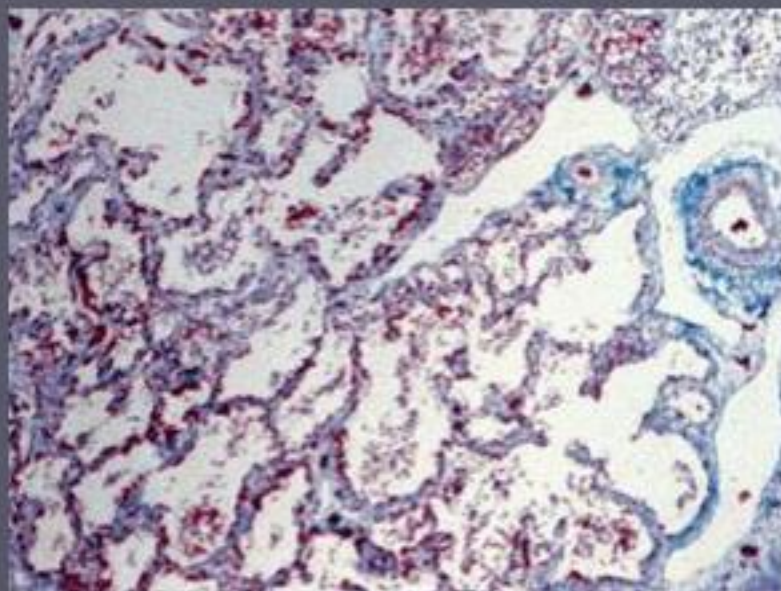
# Классификация БЛД

- **Классическая форма недоношенных**
- **Новая БЛД недоношенных**
- **БЛД доношенных**
- **Ремиссия**
- **Обострение**

# Патофизиология

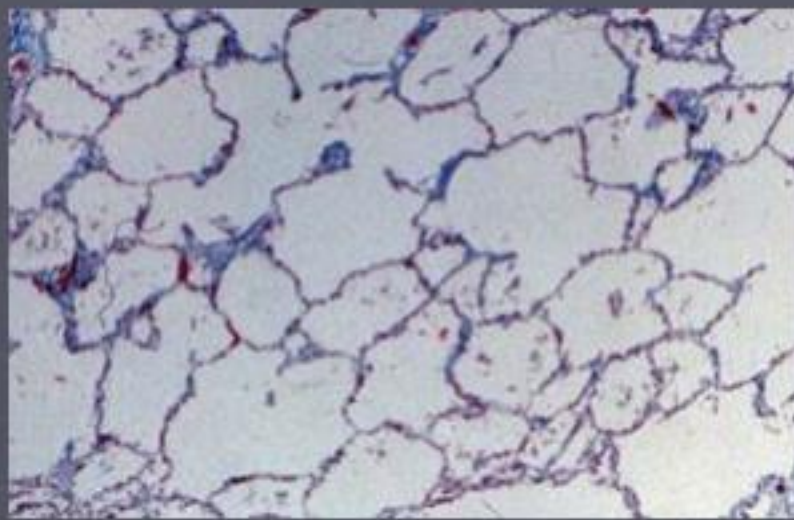
## ▶ Старая БЛД

- Воздушные пути перестроены, изменены, воспаление и паренхиматозный фиброз

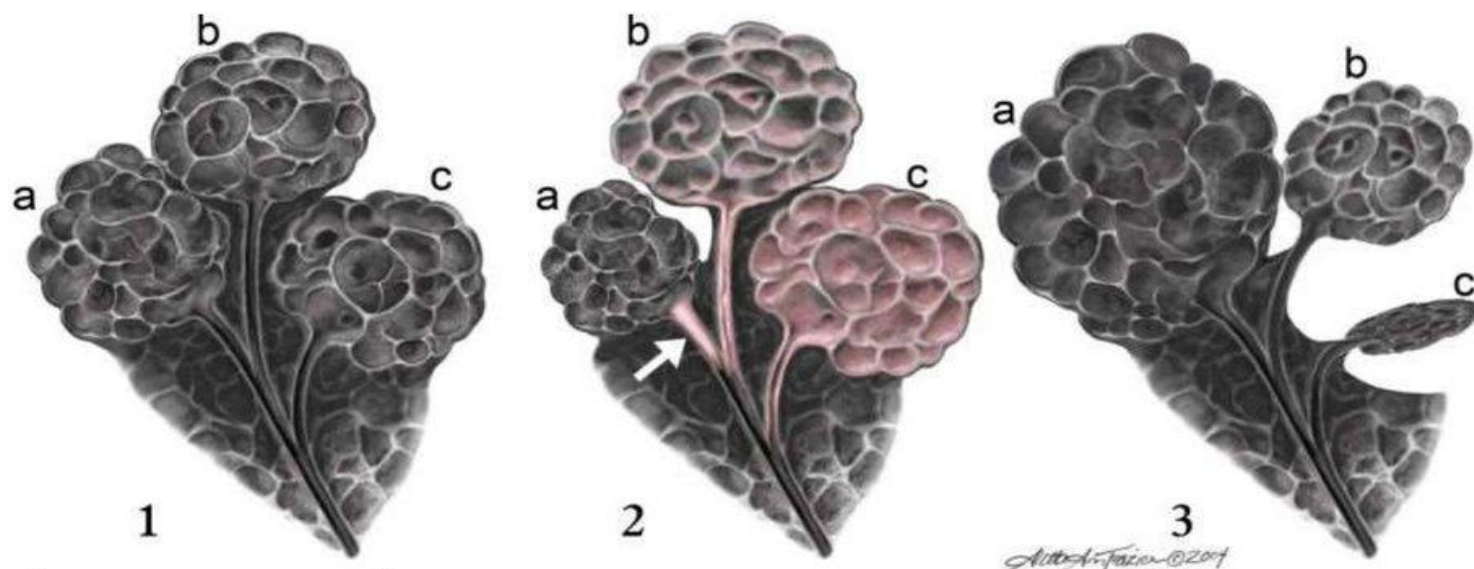


## ▶ Новая БЛД

- Уменьшение числа альвеол, дыхательной поверхности, утолщение мышечного слоя артериол, изменения в капиллярах



## Предполагаемая модель патогенеза классической БЛД



**1-нормальный ацинус;**

**2 - различная степень окклюзии бронхиол;**

**3а –ацинус перерастянут;**

**3б- септальный фиброз;**

**3с –атрофия ацинуса**

## Задержка развития ацинуса при «постсурфактантной» БЛД.



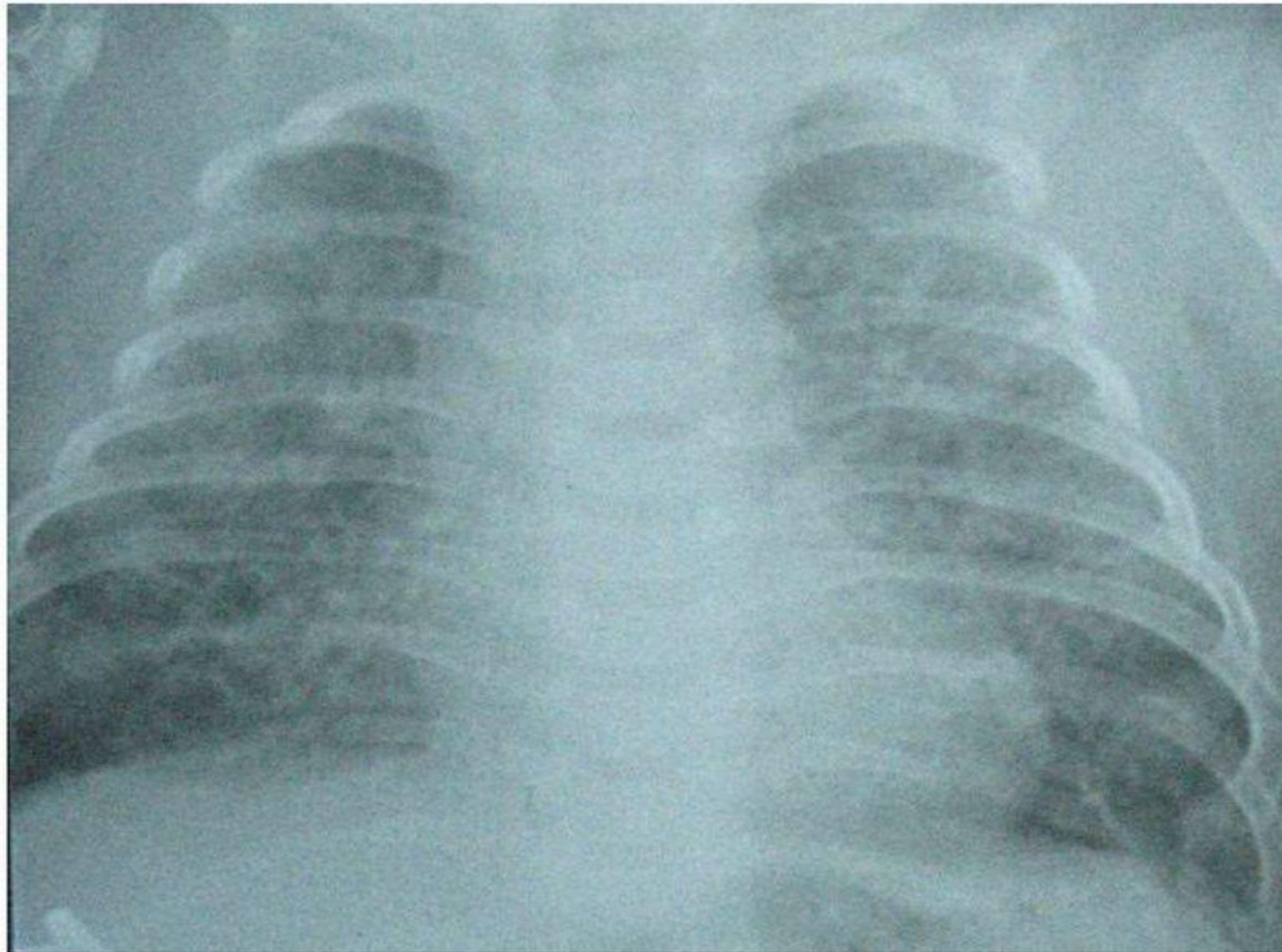
1

2

3

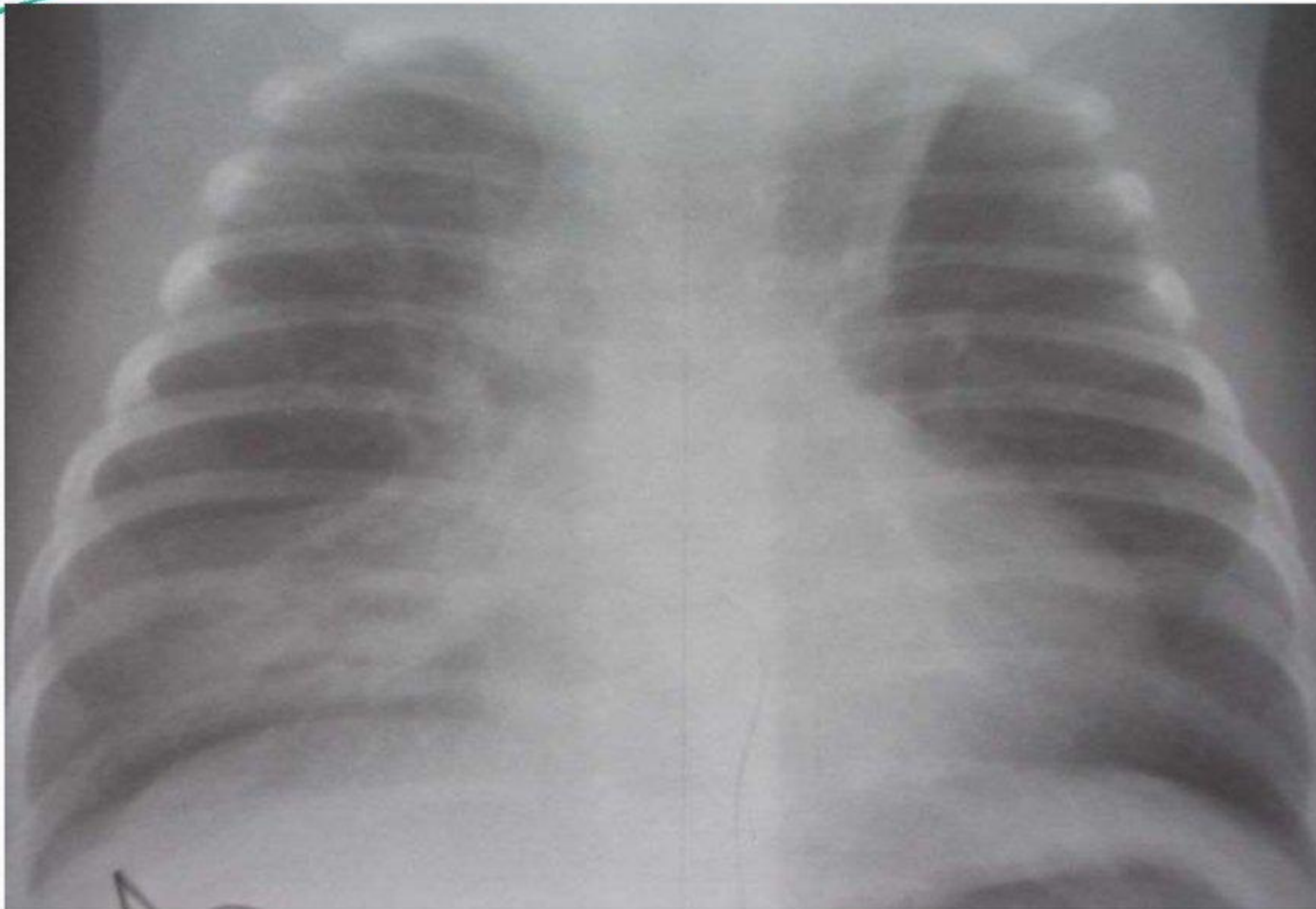
- 1 – нормальный ацинус;**
- 2 – уменьшенное количество альвеол с истончёнными септами;**
- 3 – равномерный, минимально выраженный септальный фиброз**

# Рентгенограмма, классическая форма



Гиперинфляция, деформация сосудистого рисунка, мелкоочаговые уплотнения, мелкоочаговые просветления – **начинающийся фиброз**

# Рентгенограмма, новая форма



матовое снижение прозрачности («затуманенность»), уплотнение легочного рисунка за счет «нежного» фиброза, не гомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями.

# БЛД изменилась

(сурфактант, ВЧИВЛ, СРАР, пр.)

▶ “Старая БЛД”

- ▶ Кистозные изменения,  
Неравномерная  
пневматизация

▶ “Новая БЛД”

Вздутие, нет фиброза, нет  
метаплазии эпителия и  
гипертрофии мышц  
bronхов, нет кист.

- Патоморфология: большие,  
упрощенные альвеолы и  
дисморфизм легочных  
сосудов



# Старая классическая форма

- Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»
- Тяжелый РДС
- Рентгенологически - интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями
- Течение тяжелое
- Исход - часто эмфизема.



# Постсурфактантная (новая)

- Хориоамнионит, глубокая недоношенность
- Любое течение РДС
- Рентгенологически - равномерное затенение («затуманенность»), негетогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях повышенная воздушность
- Чаще легкое течение
- Исходы – не ясны



# Фаза обострения заболевания

- **усиление симптомов бронхиальной обструкции,**
- **развитие острой дыхательной недостаточности,**
- **присоединение острого респираторного заболевания, чаще всего респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ).**



# Осложнения БЛД

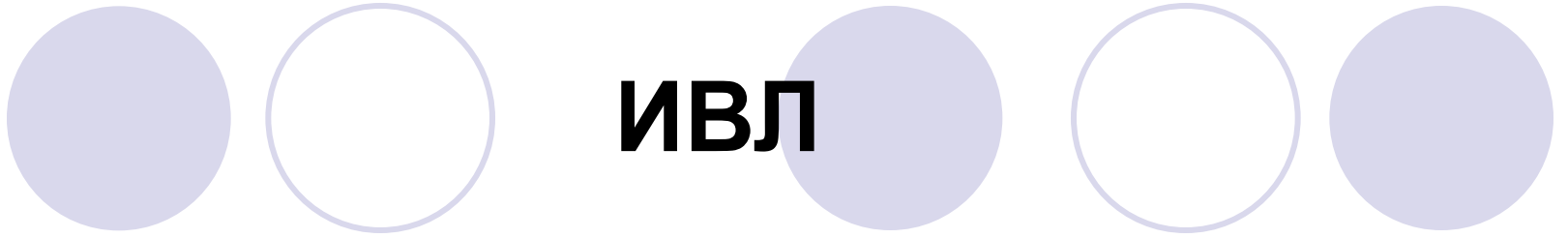
- **хроническая дыхательная недостаточность,**
- **острая дыхательная недостаточность на фоне хронической,**
- **ателектаз,**
- **легочная гипертензия,**
- **легочное сердце,**
- **системная артериальная гипертензия,**
- **недостаточность кровообращения,**
- **гипотрофия.**

# Компьютерная томография

- Диф. диагностика с другими бронхолегочными заболеваниями,
- Повторные пневмотораксах;
- Задержка клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых тяжестью БЛД;
- Необходимость верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД,
- Исключение врожденных пороков развития легких.

# Ранний CPAP/методика INSURE

- Тактика раннего начала проведения CPAP и селективного введения сурфактанта более эффективна, чем рутинное проведение профилактики у детей, снижает необходимость интубации, а также риск смертельного исхода и/или развития БЛД



## ИВЛ

- **Продолжительность ИВЛ и дыхательные объемы следует минимизировать для того, чтобы максимально снизить повреждающее действие на легкие**
- **Избегать гипокапнии**
- **Контроль оксигенации**



# **Метилксантины.**

- **Терапия кофеином должна являться частью стандартного ухода за глубоко недоношенными детьми с РДС, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД**

# Системные стероиды

- длительная зависимость от ИВЛ (> 7 сут);
- неудачные попытки экстубации;
- $FiO_2 > 35-50\%$ ;
- необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ;
- среднее давление в дыхательных путях  $MAP > 7-10$  см.вод.ст.
- рентгенологические данные - снижение прозрачности легочной ткани



**Летальность и частота неврологических нарушений в возрасте одного года у детей получивших постнатальный курс дексаметазона (Barrington Pediatrics 2001( 1:1))**

Исходы	Число детей (Исходы (%))	
	Дексаметазон N=539	Контроль N=513
Число всех детей включенных в рандомизацию		
Умерло	149 (28)	143 (28)
Нарушения неврологического развития	140 (26)	104 (20)
ДЦП	107 (20)	52 (10)
Число всех выживших	Дексаметазон N=339	Контроль N=340
Нарушения неврологического развития	140 (41)	104 (31)
ДЦП	107 (32)	52 (15)

# РЕЗЮМЕ:



- **Парентеральное введение дексаметазона недоношенным детям на ИВЛ снижает частоту ХЗЛ и реинтубаций, но не влияет на общую летальность**
- **Применение дексаметазона у детей с низкой массой тела при рождении ассоциируется с повышенным риском непосредственных и отдаленных осложнений, включая нарушенный рост и неврологические нарушения**

# Влияние курсов постнатальных дексаметазона на отдаленные исходы

1 мг/кг дексаметазона снижает индекс ментального развития mental development index (MDI) на 2.0 ( $p < 0.0001$ ), а вероятность ДЦП повышается на 40% (OR 1.4, 95 CI 1.2-1.6).

*Benchmarking Subcommittee of the National Institute of Child Health & Human Development (NICHD) E-PAS 2006:59:4355.6*

# Немедикаментозная терапия

- ▶ Респираторная терапия
  - рН 7,2–7,4; PaCO<sub>2</sub> – 45–65, PaO<sub>2</sub> – 50–70 мм.рт.ст
- ▶ Оксигенотерапия
  - SaO<sub>2</sub> – 89–94%, при легочной гипертензии – 94–96%
- ▶ Диета
  - 140–150 ккал/кг/сут. в мин. объеме (сывороточные гидролизованные смеси с добавлением СЦТ и ДЦЖК, инозитола)
  - При парентеральном питании (белок 3–3,5 г/кг, жировые эмульсии – 0,5–3 г/кг в сутки)
  - Объём жидкости не более 150 мл/кг в сутки

# **Ингаляционные стероиды.**



- **нет данных о том, что использование ИКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы**

  
**Aeroneb<sup>pro</sup>**  
Efficient. Flexible. Cost-Effective.



## ИГКС (Пульмикорт-будесонид)

Суточная доза ингаляционных стероидов от 500 до 2000 мкг, дается в два приема через небулайзер. Предварительный анализ результатов многоцентровых испытаний показал, что начатая в первые 3 дня жизни профилактическая терапия будесонидом у недоношенных детей (<32 недель гестации) с тяжелым СДР, приводит к достоверному снижению частоты БЛД и укорочению длительности ИВЛ. Возможен также переход с системных стероидов на ингаляционные.

**Меньше побочных эффектов, чем у системных, но исходы не лучше и длительность ИВЛ не меньше.**

[Шабалов Н. П., 2000, 2004].  
[Shah S.S., 2003].

## **Ингаляционные бронхолитики**

- **У детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров**
- **Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и антихолинолитики, способны временно улучшить легочную функцию и газы крови**
- **Нет РКИ, доказывающих положительный исход их длительного применения.**

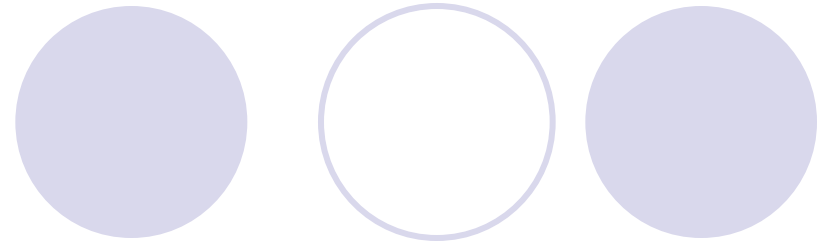
# Профилактика РСВИ



- **дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее;**
- **дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев (дополнительный кислород);**
- **дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца**



# Силденафил



- ***Использование силденафила у детей с БЛД при стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, в особенности при отсутствии возможностей для проведения ингаляций NO***

# Диуретики



- Систематический обзор результатов РКИ показал, что длительное применение любых типов диуретиков не оказывает никакого положительного действия на частоту и тяжесть БЛД.

# Петлевые диуретики (фуросемид)

**Вызывают вазодилатацию сосудов легких:**

- **Повышение реабсорбции жидкости из интерстиция;**
- **Системная вазодилатация.**

# Снижают частоту БЛД



- Раннее профилактическое введение сурфактанта.
- Кислородотерапия для поддержания сатурации на уровне 92-95%, а при легочной гипертензии 94-96%
- Высокочастотная вентиляция легких.
- Кофеин.
- Системные стероиды.
- Витамин А.

**Не оказывают действия на частоту БЛД, но снижают сроки проведения ИВЛ, предупреждают осложнения**

- **Триггерная вентиляция легких.**
- **Медикаментозное закрытие ОАП.**
- **Применение бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов, введение специфического иммуноглобулина против RSV.**

# Не влияют на частоту БЛД

- Антенатальное применение стероидов.
- Лечебное применение сурфактанта.
- Ограничение жидкости.
- Применение полиненасыщенных жирных кислот, супероксид-дисмутазы, диуретиков.

**Методы, в отношении которых нет убедительных данных, но РКИ продолжаются.**

- **Высокочастотная осцилляторная вентиляция.**
- **НСРАР.**
- **Антибиотикотерапия *U. Urealiticum*.**
- **Применение оксида азота.**
- **Раннее назначение инфузии аминокислот.**



# Летальность

- **4,1% у детей первых трех месяцев жизни,**
- **1,2-2,6% в грудном возрасте**
- **Причины смерти детей с БЛД:  
сердечно-легочная недостаточность  
вследствие легочного сердца и РСВ-  
бронхиолит (обострение БЛД).**



# Течение и прогноз

- **хроническая дыхательная недостаточность (15-60%),**
- **острая дыхательная недостаточность на фоне хронической (8-65%),**
- **легочная гипертензия (21-23%),**
- **легочное сердце (4%),**
- **системная артериальная гипертензия (13-43%),**
- **гипотрофия (25-40%)**

# Факторы неблагоприятного прогноза

- продолжительная ИВЛ, в частности более 6 мес.;
- внутрижелудочковые кровоизлияния; ЛГ/легочное сердце;
- необходимость дотации кислорода в возрасте старше года

**Спасибо за внимание!**

