

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Красноярский государственный медицинский
Университет имени профессора В.Ф. Войно – Ясенецкого».

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.
Проверила: к.м.н., ассистент Анциферова Е.В.

Реферат на тему:
Бронхолегочная дисплазия

Выполнила: врач-ординатор
Братковская А.И.

Красноярск, 2020

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. 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; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

Актуальность проблемы

Бронхолегочная дисплазия является серьезным осложнением у крайне недоношенных детей. Зарегистрированная заболеваемость бронхолегочной дисплазией колеблется от 24% у недоношенных новорожденных (более 28 нед гестационного возраста) до 79% у рожденных на 23-й неделе беременности. При этом выжившие младенцы подвержены долгосрочному повреждению не только ткани легких, но и головного мозга.

Основы эмбриологии и физиологии легких

Анатомическое развитие легких и сосудов

Развитие легких традиционно делили на 5 основных стадий: эмбриональную, псевдоглангулярную, каналикулярную, саккулярную и альвеолярную. Эмбриогенез легочного сосудистого русла является неотъемлемой частью развития сердечно-сосудистой системы и легких. Легочная сосудистая система формируется в соответствии с поэтапным развитием легких. Макроскопическая циркуляция (крупные артерии и вены) развиваются в период эмбриональной и псевдоглангулярной стадий. На последней стадии, независимо от формирования крупных сосудов, происходит развитие микроциркуляции (капилляров). Микрососудистое русло остается слабо сформированным вплоть до конца каналикулярной - начала саккулярной стадии (26-я неделя), после чего, вслед за развитием альвеол, начинается его рост. В период альвеоляризации исходно плотные межальвеолярные перегородки постепенно истончаются и двойной слой капилляров сливается в один, сходный с таковым у взрослых. В ходе развития происходит постепенное формирование сосудистой сети из гемангиобластов, предназначенных для эндотели-альной линии дифференцировки; упорядоченные капиллярные структуры образуют тонкую сеть, неразрывно связанную с альвеолярными единицами. Капиллярные сегменты проходят через интраацинарные участки легких. Происходит дифференцировка сосудистой стенки, в результате чего образуются пре- и посткапиллярные сосуды с различным расположением гладкомышечных клеток - переход от мышечных до частично мышечных и сегментов, полностью лишенных мышечного слоя; постепенная перестройка сосудистых стенок происходит на всем протяжении роста легких.

Влияние недоношенности на развитие сосудов

При недоношенности нормальное развитие легкого нарушается, при этом выраженность нарушений зависит от степени недоношенности. В случае рождения ребенка в сроке гестации 24 нед его легкие находятся на каналикулярной стадии развития; по мере увеличения ГВ развитие легких пациента, как правило, приближается к сакулярной фазе. На протяжении этих недель начинается развитие альвеол и капилляров, что приводит к образованию обширной сети тонких альвеолярно-капиллярных единиц, которые впоследствии способны обеспечить нормальный газообмен. При недоношенности нарушается процесс ремоделирования интерстициального внеклеточного матрикса, что негативно влияет на процесс его истончения, благодаря которому возможна диффузия газов в обоих направлениях. Структурное развитие и дифференцировка сосудов и легких регулируются факторами роста, которые опосредуют взаимодействия между эпителиальными, эндодермальными и мезенхимальными клетками. Развитие микрососудистого русла проходит ряд стадий, включая дифференцировку эндотелиальных клеток, пролиферацию, миграцию, образование трубочек, ветвление, ремоделирование сосудов и их созревание. Регуляция развития легочной микроциркуляции требует правильной пространственной и временной экспрессии нескольких факторов ангиогенеза; все они должны быть четко организованы для создания идеальной среды (т.е. соответствующего напряжения кислорода). При недоношенности преждевременное воздействие внеутробной среды, а также повреждение в результате механической вентиляции, воспаления и образования активных форм кислорода приводят к нарушению экспрессии различных факторов роста и их рецепторов. Таким образом, кислород является лишь одним из многих известных факторов, ослабляющих передачу сигнала фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), отчасти через его воздействие на фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), и в значительной степени нарушающих развитие сосудов у недоношенных новорожденных.

Выделяют две формы БЛД «классическая» и «новая».

В основе классической БЛД, описанной W. H. Northway, лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением и объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. В связи с широким применением антенатальной профилактики РДС и экзогенных сурфактантов «классическая» форма БЛД практически не встречается.

«Новая» БЛД характерна для детей менее 27-28 недель гестации и характеризуется следующими признаками:

- может возникнуть без предварительного респираторного дистресс синдрома (РДС);
- развивается, несмотря на терапию сурфактантом и щадящую респираторную терапию;
- зависимость от дополнительной оксигенации сохраняется длительно;
- бронхообструктивный синдром возникает сравнительно редко;
- редко возникает лёгочная гипертензия (эпизоды цианоза);
- рентгенологически характеризуется диффузным затемнением, минимальной кистозной эмфиземой или перераздуванием лёгких.

Основные отличия классической и новой форм бронхолегочной дисплазии

Параметр	Классическая	Постсурфактантная (новая)
Этиология	Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»	Хориоамнионит, глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальное воспаление, фиброз легкого вследствие баро- и волюмотравмы	Недоразвитие легких, нарушение альвеоляризации и роста сосудов легкого, внутриутробное воспаление
Патоморфология	Чередование ателектазов с эмфизематозно расширенными участками, тяжелые повреждения респираторного эпителия (гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия), выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей, диффузная фибропролиферация, гипертензивное ремоделирование легочных артерий, снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая регионарная гетерогенность болезни легких, редкое повреждение респираторного эпителия, небольшое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей, слабо выраженный фиброз межальвеолярных перегородок и перибронхиальных зон, число артерий уменьшено (дисморфизм); меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол
Гестационный возраст	Любой	Обычно 24–28 недель
Масса тела при рождении	Любая	400–1000 г
РДС	Во всех случаях, тяжелый	Не обязательно, легкий и среднетяжелый
Респираторная терапия	ИВЛ более 3–6 суток, FiO ₂ >0,5, высокие PIP и MAP	CPAP или ИВЛ с FiO ₂ 0,3–0,4, невысокие PIP и MAP
Развитие кислородозависимости	Сразу после рождения	Отсроченно (через несколько дней, недель), характерен «светлый» промежуток
Тяжесть	Чаще тяжелая	Чаще легкая
Бронхообструктивный синдром	Часто	Редко

Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями	Равномерное затенение («затуманенность»), негомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях повышенная воздушность
Исходы	Эмфизема	Не ясны

Факторы риска и предикторы бронхолегочной дисплазии

Эндогенные		Экзогенные
Немодифицируемые	Модифицируемые	
<ul style="list-style-type: none"> • Недоношенность. • Малая масса тела при рождении (<2500 г). • Задержка развития легких. • Недостаточность антиоксидантной защиты. • Задержка внутриутробного развития. • Генетическая предрасположенность. • Белая раса • Мужской пол 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточность сурфактанта. • Респираторный дистресссиндром новорожденных острый. • Функционирующий открытый артериальный проток. • Надпочечниковая недостаточность. • Синдром аспирации мекония. • Гастроэзофагеальный рефлюкс. • Легочное кровотечение. • Синдромы утечки воздуха 	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Факторы риска и предикторы БЛД можно разделить на наследственные и генетические, клинко-морфологические и иммунологические, биохимические, а также факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия.

Наследственные и генетические факторы.

Установлено, что развитие БЛД у одного из детей является предиктором развития заболевания у второго. У больных с БЛД чаще встречаются дисплазии соединительной ткани. Признаки соединительнотканного дисэмбриогенеза отмечались у 70 % родителей детей с БЛД. При развитии фиброзных изменений в легких новорожденных выявлено преобладание синтеза коллагена I типа. Увеличивают риск БЛД также бронхиальная астма в семье, принадлежность к белой расе и мужской пол.

Внедрение генетических исследований в клиническую практику позволило выявить отдельные генетические маркеры БЛД. Риск развития заболевания на 9 % увеличивает носительство аллели Т гена-460 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), участвующего в процессах роста и ремоделирования эндотелиальных клеток и васкуляризации легких. Снижение экспрессии VEGF, рецепторов Flt-1, Tie-2, ангиопоэтина-1 и молекул межклеточной адгезии PECAM-1 приводит к нарушению альвеоляризации и ангиогенеза, формированию патологоанатомической картины, аналогичной БЛД. Снижение уровня VEGF в бронхоальвеолярном лаваже может быть использовано для раннего (в первые 24 часа жизни) прогнозирования развития БЛД.

Установлена тесная связь между полиморфизмом генов EPNX-113 Hiss, Nos3-786C и развитием БЛД.

Увеличение содержания активных форм кислорода активирует перекисное окисление липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты недоношенных новорожденных, приводит к разрушению липидного биослоя мембран клеток легких и является фактором риска БЛД. У недоношенных с высоким риском БЛД чаще регистрировались минорные аллели — 129T GCLCn-60T sod2 и полиморфные варианты генов GCLC, 58 T/C sod2, которые способствовали снижению антиоксидантной защиты. Новорожденные с полиморфными вариантами генов MnSOD и GCL характеризовались высокой активностью перекисного окисления липидов, так как имели повышенный уровень супероксиддисмутазы и глутатиона в сыворотке крови, что способствовало повышению синтеза активных форм кислорода, активности матриксных металлопротеиназ и формированию фиброза. Определение однонуклеотидных замен в генах супероксиддисмутазы и глутаматцистеинлигазы может быть использовано для прогнозирования риска БЛД.

К клинико-морфологическим и иммунологическим факторам риска относят незрелость легких у детей с гестационным возрастом менее 30 недель. Значимым предиктором является инфекционный процесс в пренатальном периоде. Имеется связь между хориоамнионитом и БЛД недоношенных, у матерей таких детей отмечалась высокая частота эрозий шейки матки — 50 %, аднексита — 15,6 %, кольпита — 12,5 %. Некоторые возбудители — Chl. trachomatis, U. urealiticum, M. homini и цитомегаловирус — имеют структурное сходство собственных мембран с мембранами клеток хозяина, что обуславливает их слабую иммуногенность, длительную персистенцию и развитие аутоиммунных процессов. В результате иммунного ответа продуцируются интерлейкины (IL)-1, 6, 8, 11, 16, фактор TNF-а, гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы, активируются факторы пульмонального роста и дифференцировки. IL-1β стимулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты у новорожденных с инфекционной патологией, увеличивая уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода и эффективность фагоцитоза. В результате воздействия указанных факторов нарушаются альвеоляризация и васкуляризация, а сами эти факторы могут считаться предикторами БЛД. Повышение уровня TGF (tumor growth factor) также ассоциируется с указанными процессами.

Доказана решающая роль нейтрофилов в воспалительной реакции, а у недоношенных с БЛД количество нейтрофилов и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа было существенно выше, чем у детей без БЛД. Данный феномен наблюдался сразу же после начала искусственной вентиляции легких и был связан с уменьшением количества циркулирующих нейтрофилов.

У детей с БЛД отмечалось снижение уровня противовоспалительного 1E-10, который регулирует синтез провоспалительных цитокинов. В то же время увеличение 1E-10 > 50 пг/мл на первой неделе жизни является маркером тяжелой БЛД у маловесных новорожденных.

Фактором риска развития БЛД является увеличение количества воспалительных клеток-продуцентов липидных медиаторов — PAF (фактора активации тромбоцитов), E_Г В₄ (лейкотриенов В₄), С₅а-компонента комплемента. Уровень E_Г С₄, D₄ и E₄ в 10-20 раз выше у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, который трансформировался в БЛД, по сравнению с детьми, у которых такой трансформации не произошло. Данные медиаторы привлекают и активируют полиморфноядерные лейкоциты, которые повреждают легочный сосудистый эндотелий, приводят к последующей утечке белков в мелкие дыхательные пути. Уровень PAF коррелирует с тяжестью БЛД и является одним из самых мощных липидных медиаторов, способных в малых концентрациях вызывать бронхоконстрикцию и сокращение гладких мышц сосудов. Значительная продолжительность воспалительного процесса способствует неадекватному противовоспалительному ответу у недоношенных.

Снижение уровня катехоламинов и функциональная недостаточность надпочечников, имеющиеся у недоношенных новорожденных, являются маркерами более тяжелого течения воспалительного процесса в легких и ухудшают прогноз БЛД.

В развитии БЛД значимое место отводится «васкулярной» гипотезе, согласно которой данное заболевание отражает нарушение эволюции легочного ангиогенеза с последующим нарушением развития альвеол. Маркерами нарушения ангиогенеза могут быть ангиопоэтин-1 и эндостатин. Ангиогенез тесно связан с воспалением, поскольку продукция проангиогенного фактора — ангиопоэтина-1 регулируется не только VEGF, но и IL-1P, TGF-P, TNF-а. Уровень последнего повышается при хроническом воспалении. Ангиопоэтин-1 является основным агонистом рецептора тирозинкиназы, ингибирует апоптоз и оказывает митогенное действие на эндотелиальные клетки, стабилизирует лизинг кровеносных сосудов. В то же время, несмотря на повышение уровня провоспалительного TNF-а, имеются данные о снижении уровня ангиопоэтина-1 в трахеобронхиальном содержимом у детей с БЛД. Эндостатин способствует активации антиангиогенных генов, подавляет пролиферацию эндотелия и обладает как анти-, так и проангиогенным эффектом. Соотношение эндостатина/ангиопоэтина-1 может являться ранним маркером БЛД, что подтверждено снижением указанного соотношения на 1, 3 и 15-й дни жизни у детей с БЛД.

Маркером БЛД является повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММР): ММР-2 и ММР-9 связаны с воспалительным поражением в легких. Они разрушают белки внеклеточного матрикса, вызывают образование сосудов, участвуют в активации и инактивации провоспалительных цитокинов, увеличивают миграцию воспалительных клеток, включая эндотелиальные клетки и макрофаги. Воспалительные цитокины, такие как IL-1P, индуцируют синтез ММР-9, с увеличением которой повышается риск БЛД. В то же время у новорожденных мышей выявлено снижение активности ММР-9 в ответ на IL-1P-индуцированное повреждение легких. Таким образом, ММР-9 может играть и защитную роль при воспалительном повреждении легких у новорожденных.

Предиктором развития классической формы БЛД и БЛД доношенных является микроаспирация желудочного содержимого. Показано, что протеолитические ферменты и желудочный сок вызывают воспаление в дыхательных путях, повышение уровня IL-8, полиморфноядерных лейкоцитов, дегрануляцию нейтрофилов. Происходит повреждение слизистой дыхательных путей и развитие некардиогенного отека легких.

Фактором риска БЛД является открытый артериальный проток (ОАП), который отмечается у 55-66 % новорожденных с массой тела менее 1500 г. Лево-правый сброс при ОАП является причиной избыточного кровенаполнения легких и увеличения давления в легочной артерии. Повышенная проницаемость легочных капилляров недоношенных новорожденных и низкое онкотическое давление плазмы приводят к пропотеванию

жидкости в просвет альвеол и инактивации сурфактанта. Повторное позднее открытие ОАП ассоциировано с инфекционным процессом и повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно TNF-а. Именно с поздним (> 7 суток жизни) повторным открытием протока связывают развитие БЛД. При этом применение нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия ОАП не снижает частоту БЛД. Учитывая это, возможно, фактором риска развития БЛД является не само наличие ОАП, а длительность его персистирувания. Не исключено, что наличие ОАП может быть исключительно маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

Биохимические факторы. Как было отмечено выше, значимым для развития БЛД является активация процесса перекисного окисления липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты — су-пероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. С данным процессом связано повреждающее действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси. Увеличивается проницаемость липидного биослоя мембран, происходит разобщение окисления и фосфорилирования, наступает энергетическое голодание клеток и их гибель. Ингаляция 90% кислорода достоверно увеличивает частоту БЛД по сравнению с 30% кислородом. Токсическое действие кислорода приводит к гибели альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров, возникновению капиллярной дисплазии, подавлению альвеоляризации, развитию фиброза и легочной гипертензии. Следует отметить, что развитие антиоксидантной системы происходит параллельно с сурфактантной в течение третьего триместра беременности, в связи с чем клеточные структуры легких недоношенных детей плохо защищены от внешних воздействий перекисных агентов.

Факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия. Выявлено негативное воздействие на легкие избыточного давления и дыхательного объема при проведении искусственной вентиляции легких. В то же время снижение растяжимости альвеол, возникающее при дефиците сурфактанта, и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений обуславливают необходимость более агрессивных параметров вентиляции. Развитие интерстициальной эмфиземы при разрыве стенок терминальных отделов бронхиального дерева существенно повышает вероятность развития БЛД.

Предиктором развития БЛД является дефицит антиоксидантов — витамина А и Е. Повторные введения высоких доз витамина А в первые 4 недели жизни значительно снижают частоту БЛД, смерти и нейтрализуют токсическое действие кислорода у новорожденных крысят, а также восстанавливают альвеоляризацию, снижают патологический рост соединительной ткани у недоношенных с хроническим повреждением легких. Несмотря на то что витамин Е является мембраностаби-лизатором, стимулирует продукцию антител за счет подавления функции Т-супрессоров, нормализует состояние клеточного и гуморального иммунитета и повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, его назначение недоношенным детям не выявило значимого положительного влияния на развитие БЛД.

Значимым фактором развития БЛД является неадекватное питание. Снижение потребления энергетических субстратов в первые 21 день жизни приводило к уменьшению числа альвеол и снижению синтеза сурфактанта. Имеются данные о повышенных энергетических затратах на окисление глюкозы у детей с БЛД, получавших исключительно «обезжиренное» внутривенное питание. Фактором риска является и введение больших объемов жидкости, которое ассоциируется с персистирующим ОАП и отеком легких.

Диагностика БЛД

Срок беременности	< 32 недели	≥ 32 недели
Момент оценки	36 недель РМА или выписка на дом, в зависимости от того, что наступит раньше	> 28 дней, но <56 дней после рождения или выписки домой, в зависимости от того, что наступит раньше
	Оксигенотерапия более 21% в течение 28 дней плюс следующие признаки:	
Легкая БЛД	Воздух в комнате для дыхания при 36 РМА или выпуске, в зависимости от того, что наступит раньше	Дыхание комнатным воздухом к 56 дню постнатального возраста или выделения
Среднетяжелая БЛД	Потребность * в <30% кислорода при 36 неделях РМА или разряде, в зависимости от того, что наступит раньше	Потребность * в <30% кислорода в 56-дневном постнатальном возрасте или выделении, в зависимости от того, что наступит раньше
Тяжелое течение	Потребность * в ≥30% кислорода и / или положительном давлении (PPV или NCPAP) при 36 РМА или разряде в зависимости от того, что наступит раньше	Потребность * в ≥30% кислорода и / или положительном давлении (PPV или NCPAP) в 56-дневном постнатальном возрасте или выделении, в зависимости от того, что наступит раньше

Клиническими критериями диагностики БЛД являются: необходимость респираторной поддержки на первой неделе жизни; кислородотерапия с концентрацией кислорода воздушной смеси более 21 % в возрасте 28 дней и старше; клиническая картина дыхательной недостаточности, симптомы обструкции в возрасте 28 дней и старше.

Рентгенологические критерии включают в себя повышение прозрачности (буллы) легочных полей, фиброз или интерстициальный отек легочной ткани. В последнее время все более широко используется компьютерная томография органов грудной клетки с количественной оценкой тяжести заболевания по рентгенологическим признакам: степень пневматизации легочной ткани, распространенность пневмофиброза, сердечно-сосудистые изменения.

Несмотря на большую диагностическую ценность компьютерной томографии по сравнению с традиционной рентгенографией органов грудной клетки, у метода существуют серьезные ограничения, обусловленные необходимостью перемещения ребенка во время исследования в неоптимальные для него условия — нарушение тепловой защиты недоношенного, притом что в настоящее время постоянству температуры и влажности в выхаживании недоношенных детей придается существенное значение.

Перспективным методом прогнозирования БЛД у новорожденных повышенного риска является бронхофонографическое исследование, основанное на регистрации шумов респираторного цикла, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей с последующим анализом и математической обработкой частотных и временных

характеристик спектра этих шумов, что позволяет оценить процессы нарушения бронхиальной проходимости. Установлено, что раннее выявление признаков бронхообструкции у детей 27-35 недель с респираторным дистресс-синдромом в виде увеличения показателей акустической работы дыхания говорит о высоком риске развития БЛД.

Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии

Наиболее эффективная стратегия профилактики БЛД - избегать рождения детей с ЭНМТ. Однако если преждевременные роды неизбежны, необходимо уделять внимание мерам в отношении матери и ранним постнатальным вмешательствам, которые способны снизить риск или тяжесть БЛД у экстремально недоношенных новорожденных.

Для того чтобы по-настоящему предотвратить БЛД, необходимы дородовые вмешательства либо вмешательства в первые несколько дней после родов (например, в первые 7 дней). Дородовая терапия глюкокортикоидами может повысить зрелость легких и снизить неонатальную смертность и частоту развития осложнений. Ранее сообщалось, что антенатальное применение глюкокортикоидов снижает уровень смертности у грудных детей с гестационным возрастом 23-25 нед; однако у выживших была отмечена высокая частота развития БЛД. Внутриутробная задержка развития - один из основных факторов риска БЛД, профилактика которой может стать одним из путей снижения частоты развития БЛД.

Влияние курения матери на функцию легких и здоровье ребенка включает снижение скорости форсированного выдоха, пассивной растяжимости дыхательных путей, увеличение частоты госпитализаций по поводу респираторных инфекций и повышенную частоту выявления хрипов у детей и бронхиальной астмы. Меры в отношении матери, направленные на отказ от курения или уменьшение вредного влияния никотина, могут привести к улучшению респираторных исходов. Прием беременными витамина С может снизить частоту бронхообструкции к возрасту 1 года у новорожденных, чьи матери курили во время беременности. Курение матери было также заявлено как фактор, независимо связанный с заболеваниями дыхательных путей в первый год жизни.

Возможные вмешательства в родильном зале и в первые дни жизни, направленные на профилактику БЛД, включают отсроченное пережатие пуповины или процедуру «милкинга», менее инвазивные способы введения сурфактанта, более мягкие методы ИВЛ, включая продленное раздувание легких, положительное давление конца выдоха и мониторингирование дыхательной функции для выбора тактики ведения новорожденных сразу после рождения. Мониторирование дыхательной функции включает оценку давления, скорости потока и объема воздуха. В будущем необходима разработка устройств для ведения новорожденных с ЭНМТ в родильном зале, позволяющих точно оценить объем и давление вдыхаемого и выдыхаемого воздуха для подачи его строго необходимого количества. Выбор оптимальной стратегии респираторной поддержки зависит от стадии развития легких и степени их повреждения (РДС, инфекция, гипоплазия

- 1) Назначение кофеина показано всем детям с ЭНМТ и ОНМТ на респираторной терапии с рождения:

Кофеина бензоат (в/в) 20 мг/кг – в первые сутки жизни (доза насыщения).
Далее через 24 часа - 5мг/кг в день (доза поддержки).

При неэффективности дозы 5 мг/кг увеличить поддерживающую дозу до 10 мг/кг (в 1-2 приема)

При регистрации ЧСС более 180 ударов в минуту необходимо снизить поддерживающую дозу кофеина с 10мг/кг до 5 мг/кг, при сохраняющейся тахикардии (в отсутствии других видимых причин) – отменить кофеин.

Полностью отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 34 недели и отсутствии апноэ (при полном энтеральном питании кофеин вводится через рот).

!!N.B. При холестазах и гипербилирубинемии снижается клиренс кофеина, что может привести к кофеиновой интоксикации.

2) Контроль оксигенации.

При проведении ИВЛ следует использовать функцию автоматического подбора концентрации кислорода для поддержания заданного уровня сатурации.

Целевой уровень сатурации составляет 91-95%. При проведении ИВЛ следует избегать колебаний уровня сатурации, гипероксических и гипоксических пиков.

По достижении 36 нед. ПКВ, в случае сформировавшейся БЛД, уровень сатурации следует поддерживать на уровне 94–95% (для предупреждения формирования *сог pulmonale*).

3) Предотвращение перегрузки жидкостью.

Потеря массы тела в первые 5 дней жизни должна составлять 10-15%.

4) Назначение системных кортикостероидов

Назначается решением консилиума.

Показано новорожденным с ОНМТ и ЭНМТ, в возрасте более 7 суток жизни, находящимся на ИВЛ более 7 суток.

Рекомендованная схема назначения дексаметазона (курсовая доза 0,89 мг/кг – в/в, в два введения):

1-3 день терапии	0,15 мг/кг/сутки
4-6 день терапии	0,10 мг/кг/сутки
7-8 день терапии	0,05 мг/кг/сутки
9-10 день терапии	0,02 мг/кг/сутки

- В случае выявления гемодинамически значимого открытого артериального протока в первую очередь проводятся мероприятия по закрытию протока.
- Противопоказания к назначению дексаметазона:
 - текущая активная грибковая инфекция
 - любая стадия энтероколита
 - стойкая гипергликемия (более 8,6 ммоль/л, для детей с массой менее 2000 г – 7,0 ммоль/л и более)
 - стойкая артериальная гипертензия
 - гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта (по заключению ЭХО-КГ).

Оценка эффективности терапии проводится на 3 сутки терапии.

- В случае снижения концентрации кислорода (FiO2) и снижения пикового давления (Pip), терапию дексаметазоном следует продолжить в указанных выше дозах.

- В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ в первые 3 дня цикла терапии дексаметазоном, и отсутствии противопоказаний, курс гормональной терапии следует проводить следующим образом: при отсутствии эффекта от введения Дексаметазона, на 4 день доза увеличивается до 0,3 мг/кг/сутки на 3 дня.

4-6 день терапии	0,3 мг/кг/сутки
7-9 день терапии	0,15 мг/кг/сутки
10-12 день терапии	0,1 мг/кг/сутки
13-14 день терапии	0,05 мг/кг/сутки
15-16 день терапии	0,02 мг/кг/сутки
курсовая доза составит - 2,24 мг/кг	

- В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ (снижение FiO₂, снижение PIP), несмотря на коррекцию дозы, терапию дексаметазоном следует прекратить и рассмотреть другие причины потребности ребенка в ИВЛ.

Возможность повторного курса обсуждается в случае, если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса.

Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ!

5) Использование диуретиков в терапии БЛД не показано!

6) Нутритивная поддержка.

Оптимальная энергетическая ценность питания для профилактики и терапии БЛД должна составлять 130–140 ккал/кг (на 20% выше базового) к концу 2-ой недели жизни.

7) Применение бронходилататоров для купирования острых эпизодов бронхообструкции.

- В качестве небулайзерной бронхолитической терапии по решению консилиума применяется беродуал, раствор для ингаляций (β₂-агонист+М-холинолитик). В 0,1 мл (2 кап.) содержится фенотерола гидробромида 50 мкг, ипратропия бромида 25 мкг

Дозировка: 1 капля/кг (25 мкг фенотерола гидробромида, 12,5 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела), растворять в 1,5-2,0 мл 0,9% NaCl каждые 6-8 часов через небулайзер. Проводятся короткие курсы по 2- 3 дня, только при эпизодах обструкции.

8) Методика поздней заместительной терапии Сурфактантом «БЛ» для профилактики БЛД новорожденным с пролонгированной ИВЛ или nCPAP (более 1 недели). Решение о включении терапии осуществляется в индивидуальном порядке.

9) Для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб (Синагис).

Алгоритм отлучения от кислорода.

Отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови является приоритетным направлением медицинской помощи детям с БЛД в отделении выхаживания. Гипоксемия – основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития ЦНС у детей с БЛД. Помимо этого некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь одной из причин повторного перевода детей с

БЛД в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При отлучении от кислорода необходимо придерживаться следующих принципов.

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SatO₂ на уровне 90–95%, а у детей с ЛГ/легочным сердцем – не ниже 92–94%. Причем уровни SatO₂ должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.
2. Необходим контроль SatO₂ после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин с интервалом в 2 недели, у пациентов в которых мы сомневаемся.
3. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SatO₂ в пределах более 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 минут, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода.
4. Если уровни SatO₂ нормальны, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни SatO₂ во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.
5. В том случае, если после отмены кислородотерапии пациент имеет низкую прибавку в весе (<15–30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, круглосуточная кислородотерапия должна возобновиться, так как низкая прибавка в весе – ключевой и надежный критерий эпизодов гипоксемии.
6. Рекомендуется прекращать кислородотерапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и системных стероидов.
7. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключить ЛГ, гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца.

Условия выписки ребенка с БЛД

- Ребенок не нуждается в дополнительном кислороде, при этом показатели PaO₂ артериальной крови выше 55мм.рт.ст, SaO₂ не ниже 90% при дыхании атмосферным воздухом.
- Отсутствуют острые заболевания
- Отсутствуют воспалительные изменения в общем анализе крови
- Наблюдается стабильная рентгенографическая картина в легких
- Присутствует самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела

Выписка кислородозависимого ребенка

- Единственная текущая медицинская потребность ребенка – потребность в дополнительном кислороде
 - Имеет хорошие темпы роста
 - Нет частых эпизодов десатурации
 - Дома есть возможность проведения кислородотерапии под контролем пульсоксиметрии
- Дополнительным ограничением для выписки детей с БЛД является сопутствующее тяжелое перинатальное поражение нервной системы.

Контроль детей на амбулаторном этапе:

- Обязательный контроль массо-ростовых прибавок

- ПМР
- Лечение сопутствующей патологии
- Профилактика РС инфекции
- Вакцинация в соответствии с Национальным календарем в полном объеме, а так же дополнительно: вакцины противопневмококковая, противогемофильная, противогриппозная.
- Осмотр пульмонологом: при легкой БЛД – 1р в 3-6 мес на первом году, далее по необходимости. При тяжелой – ежемесячно на первом году жизни, с 1 года до 3 лет – 1 раз в 3-6 мес.

Врач-пульмонолог:

— определяет программу и кратность дополнительных обследований, показания для консультаций специалистов;

— взаимодействует с участковым педиатром и другими специалистами для осуществления комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий;

— оказывает консультативную помощь в решении вопросов о наличии показаний для установления инвалидности;

— устанавливает исход заболевания к трехлетнему возрасту.

Особого внимания заслуживают дети со среднетяжелой и тяжелой БЛД, получающие базисную и кислородотерапию и имеющие осложнения заболевания.

Необходимые исследования у детей с БЛД на амбулаторном этапе

Исследования	Частота	Комментарии
Общий клинический анализ крови	1 раз в 6 месяцев	Чаще у детей с анемией недоношенных
Пульсоксиметрия, определение газов крови	По показаниям	При обострениях заболевания, при персистирующих симптомах ХДН у детей с тяжелой БЛД при каждом визите
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 6—12 месяцев	Проводится при выписке, обострениях заболевания, в возрасте 6—12 месяцев у детей с тяжелой БЛД, далее ежегодно до достижения трехлетнего возраста при среднетяжелой, тяжелой БЛД
Компьютерная томография органов грудной клетки	По показаниям	При задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхолита в исходе БЛД, врожденные пороки развития легких
ЭКГ	1 раз в 6 месяцев	Чаще при развитии легочной гипертензии и для контроля ее терапии
ЭХОКГ с определением давления в легочной артерии	1 раз в 3—6 месяцев	
Измерение АД	1 раз в 3—6 месяцев	Для исключения артериальной гипертензии при каждом визите
Бронхофонография с бронхолитической пробой	1 раз в год	При задержке клинического выздоровления или возобновлении рецидивов бронхиальной обструкции после периода их отсутствия, клинико—anamnestических признаках ее атопического генеза
Спирометрия (у детей старше 5 лет)	1 раз в год	

Аллергологическое обследование	По показаниям	
--------------------------------	---------------	--

Питание

Улучшение состояния детей с БЛД происходит по мере роста и развития легких. Достаточные темпы роста обеспечиваются повышенной калорийностью питания и достаточным содержанием белка (140 ккал/кг/сут, 24—30 дополнительных ккал на 30 мл смеси, 3—3,5 г/кг белка в сутки). До достижения массы тела 2500—3000 г рекомендуется калорийность питания не менее 130 ккал/кг/сут при искусственном вскармливании, 140 ккал/кг/сут—при смешанном с последующим снижением на 5 ккал/кг ежемесячно при соответствующей прибавке массы. У детей с БЛД очень важно с самого начала направлять усилия на стимуляцию сосания, иначе в последующие месяцы будет очень трудно кормить их через соску. Предпочтительно питание грудным молоком с фортификаторами, при его отсутствии используют смеси для недоношенных детей.

В амбулаторных условиях при достижении массы тела 1800 г недоношенный ребенок с БЛД, получающий смеси с содержанием белка 2,3—2,5 г/100 мл (Пренутрилон 0, Симилак специальный уход, Фрисопре), и при массе 2500 г, если получал смесь с содержанием белка не более 2,2 г/100 мл (Хумана-0-ГА), должен переводиться на последующие смеси для недоношенных (специализированные смеси для недоношенных после выписки из стационара), отличающиеся от стандартных смесей для доношенных повышенным содержанием белка, витаминов Е, А, С, Д, кальция, фосфора, железа, нуклеотидов, пребиотиков (Симилак неошур, Пренутрилон 1). Назначение данным детям смесей для доношенных детей приводит к более медленному нарастанию «тощей массы», замедленным темпам роста.

На амбулаторном этапе расчет объема питания проводится калорийным способом (130 ккал/кг) и постепенно начинается введение стандартной смеси (если не используется специализированная смесь после выписки). Однако специализированный продукт не вытесняется полностью из рациона питания ребенка, а может сохраняться в объеме около 30% в течение нескольких месяцев. Так, в питании глубоко незрелых детей специализированная смесь в объеме 1—2 кормлений может сохраняться до 6—9-месячного возраста, что позволяет увеличить скорость роста и предотвратить развитие остеопении (белок не должен превышать 4 г/кг).

Профилактика RSV-инфекции.

Для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб (Синагис). Паливизумаб эффективно используется у пациентов групп риска тяжелого течения RSV-инфекции, к которым относятся недоношенные детям, рожденные до 35 недель гестации, 52 дети с БЛД и врожденными пороками сердца. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Белок F—поверхностный вирусный гликопротеид RSV, отличающийся высокой консервативностью у различных штаммов вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышинных (5%) последовательностей. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов RSV подтипов А и В. Эффективность (снижение частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, их продолжительности и тяжести) и безопасность паливизумаба у детей с БЛД подтверждена в многоцентровом рандомизированном (2: 1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IMpact-RSV. Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной RSV, у детей с высоким риском заражения данным вирусом, к которым относятся:

- дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее;
- дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев (данная терапия может включать дополнительный кислород, системные и (или) ингаляционные кортикостероиды, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики);
- дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Паливизумаб противопоказан при повышенной чувствительности к препарату или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам. Синагис вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят в несколько мест. Разовая доза препарата составляет 15 мг на 1 кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой RSV (с октября—декабря до марта—апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Детям, которые были инфицированы RSV во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

Список литературы:

- Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes, 2017 Jan, Lauren M. Davidson and Sara K. Berkelhamer, David Barnes, Academic Editor
- Bronchopulmonary Dysplasia, March 2018 by Arcangela Lattari Balest, MD
- Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы. 2016, Казакова К. А.
- PATHOPHYSIOLOGY, SCREENING AND DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION IN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA. A REVIEW OF THE LITERATURE, 2017, Алтит Г., Дансеа А., Ренауд К., Перреаулт Т., Ландс Л.С., Сантанна Г. Детская больница в Монреале, Квебек, Канада
- Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара, 2019, Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М., Бэнкалари Э., Вискарди Р.М., Хартерт Т.В., Райан Р.М., Каллапур С.Г., Штайнхорн Р.Х., Кондури Г.Г., Дэвис С.Д., Теоба Б., Климан Р.И., Коллако Дж.М., Мартин К.Р, Вудс Дж.К., Финер Н.Н., Раджу Т.Н.
- Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia, 2016,
- Бронхолегочная дисплазия.Протокол отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии 2016
- Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии Антонов А.Г. 1 , Бойцова Е.В. 2 , Володин Н.Н. 3 , Гребенников В.А. 4 , Давыдова И.В. 5 , Дегтярев Д.Н. 1 , Дегтярева М.В. 4 , Иванов Д.О. 6 , Ионов О.В. 1 , Левадная А.В. 1 , Овсянников Д.Ю. 7 , Петрова Н.А. 6 , Рындин А.Ю. 1 , Солдатова И.Г. 4 , Чубарова А.И.
- ФАКТОРЫ РИСКА, ПРЕДИКТОРЫ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ, 2017, Д.В. ПРОМЕТНОЙ \ Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ1, И.И. ВОРОНЕНКО 2