

Бронхолегенева дисплезія (БЛД): що робити педіатрам?

Ірина Матвієнко,
неонатолог, ДУ «ІПАГ НАМН України»

Інтерстіціальні хвороби легень (ІХЛ) у дітей

- Гетерогенна група захворювань, при яких первинно уражаються інтерстіцій, легеневі капіляри, альвеоли й периальвеолярні тканини.
- Захворювання характеризується
 - двобічним поширенням,
 - погіршенням дихальної недостатності.
- Що відноситься до ІХЛ:
 - альвеоліти
 - ґранулематози
 - рідкісні форми дисемінації у легенях (гемосидероз легень, синдром Гудпасчера, альвеолярний протеїноз, ангіоматоз легень тощо);
 - інтерстіціальні фібрози легень при системних захворюваннях (колагенози, кардіогенний пневмосклероз при хронічному гепатиті тощо).

Причини ІХЛ у дітей

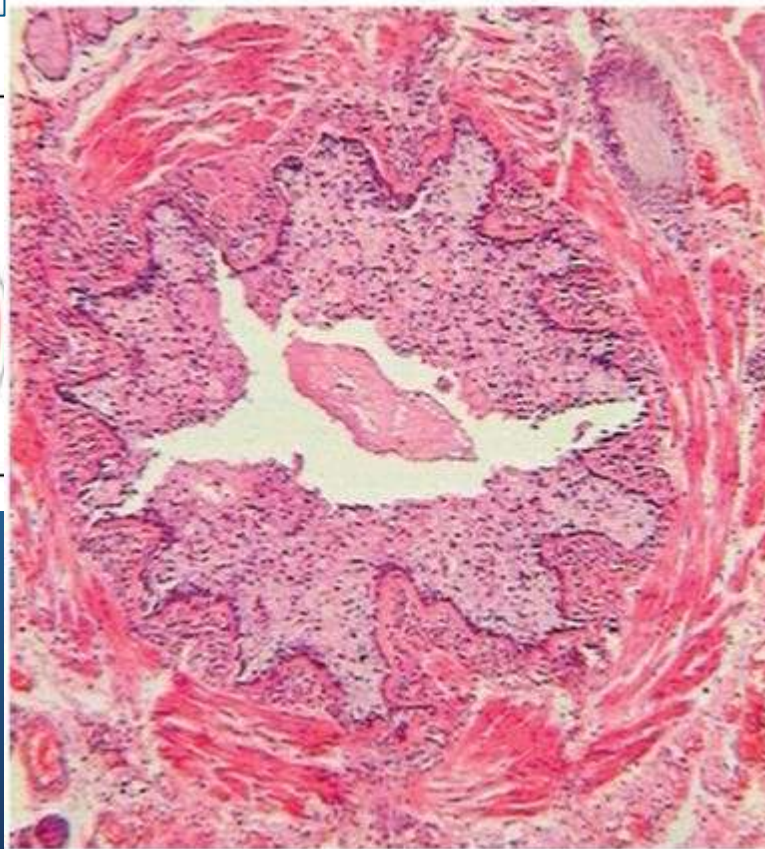
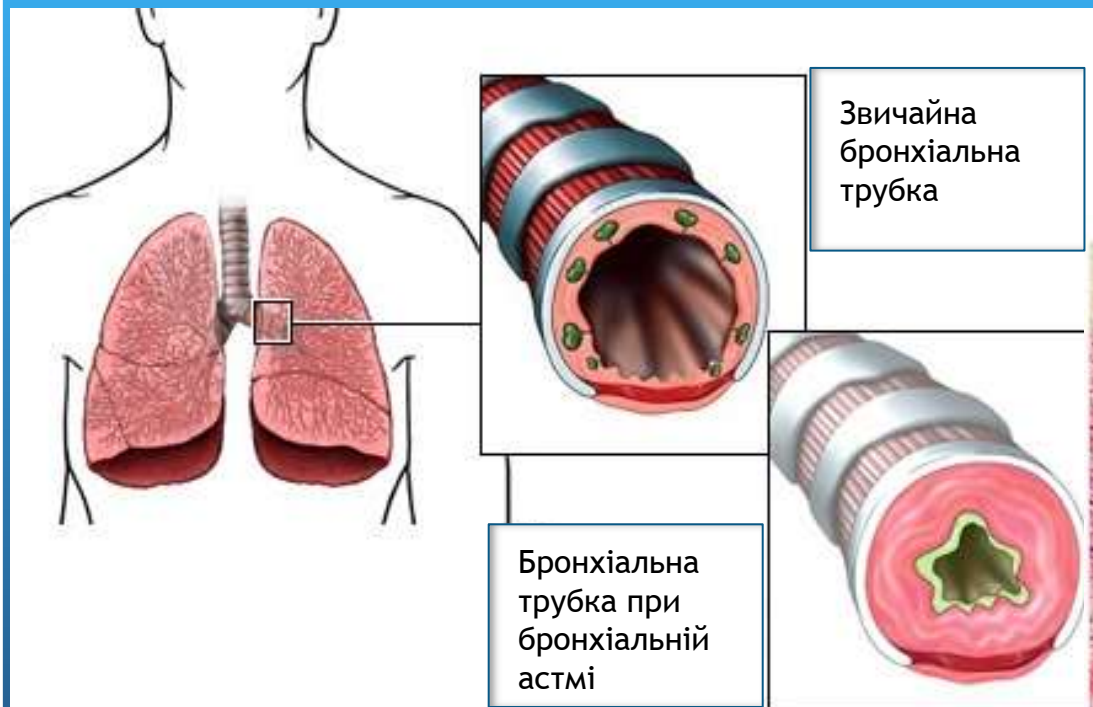
- Недоношені
 - БЛД
 - Незрілість
 - Стан після РДС
- Доношені
 - БЛД
 - Пневмонія, сепсис
 - Аспіраційний синдром
 - ПЛГ
 - Пророджені аномалії серця
 - Діафрагмальна кила

Етіологія, патогенез та результат

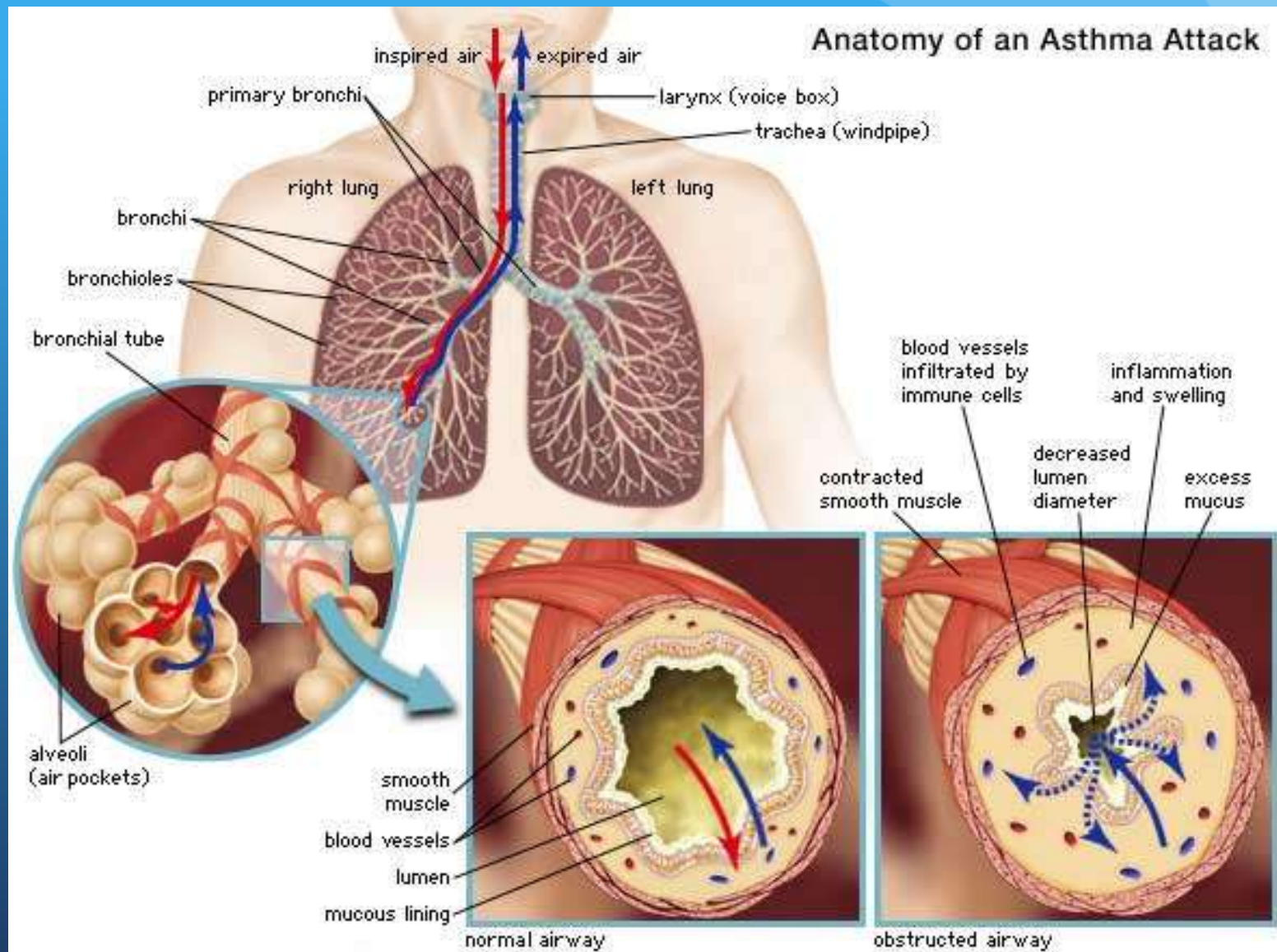
- Начальний патогенний імпульс запускає патологічні імунні реакції за участі різних типів клітин, що виробляють протеази та оксиданти
- Ураження інтерстиціальних та паренхіматозних структур легневих тканин.
- Розвиток стереотипних змін легеневого інтерстиція у вигляді
 - запальної інфільтрації різного ступеня виразності,
 - продуктивного альвеоліту, в подальшому утворюється фіброз (картина «стільникової легені»).

Те, що не відноситься до ІХЛ

Бронхіальна астма



Бронхіальна астма



А тепер знову про ІХЛ (БЛД)

Коли визначаємо ІХЛ

- Поєднання щонайменше трьох клінічних ознак
 - Ознаки ураження дихальної системи (кашель, тахіпное або ускладнене дихання, нестерпність фізичних навантажень)
 - Особливі дихальні ознаки (тахіпное, ретракції, респіраторні шуми, дихальна недостатність)
 - Гіпоксемія
 - Патологічні зміни на рентгенограмі чи КТ

ІХЛ: клінічна картина

- Хвороба починається спрокволу
 - Дихальні ознаки можуть не бути чіткими й тривалий час розцінюватися як прояви інших захворювань
 - Клінічні симптоми взагалі можуть бути відсутніми за наявності рентгенологічної симптоматики.
- Клінічна картина захворювання
 - Задишка - головна ознака майже усіх ІХЛ, є найбільш ранньою ознакою захворювання.
 - спочатку виникає чи посилюється у відповідь на фізичні навантаження,
 - має невпинно прогресуючий характер
 - іноді задишка супроводжується свистючим диханням

У хворих з ІХЛ зазвичай відзначається непродуктивний кашель або кашель з незначним слизовим мокротинням.

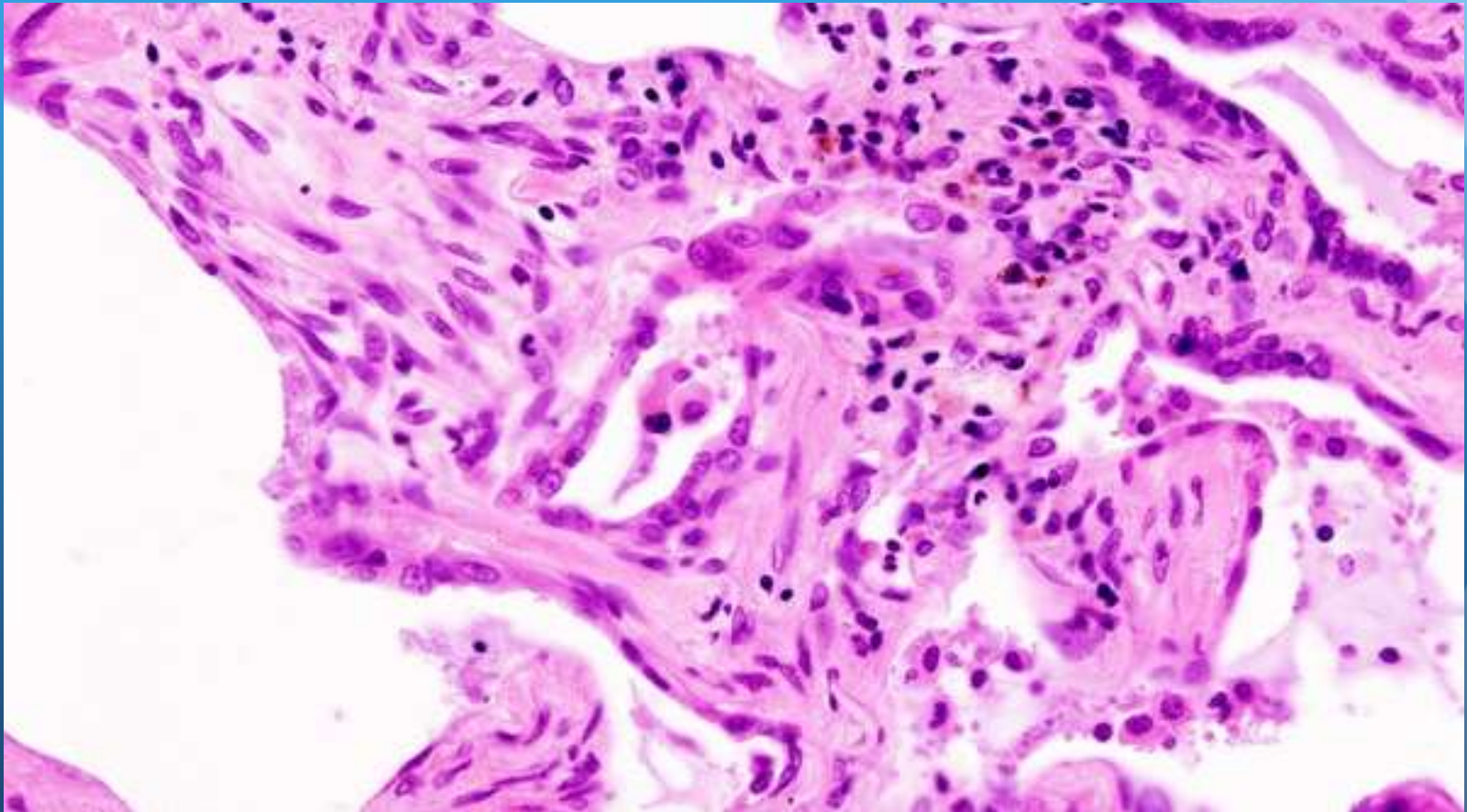
ІХЛ: клінічна картина

- Цианоз
 - менш стала та пізніша ознака хвороби,
 - виникає чи посилюється при фізичних навантаженнях, у маленьких дітей - при годуванні.
- Впродовж хвороби відзначається
 - значна затримка росту й набирання ваги.
- Фізикальні зміни з боку легень
 - при вдиханні прослуховуються легкі крепітуючі хрипи.
 - Вони можуть бути змінними за своїми проявами та розташуванням.
 - **Невідповідність виразної задишки незначним фізикальним змінам у легенях є однією з найважливіших диференційно-дагностичних ознак, що дозволяють клінічно відрізнити ІХЛ від решти хронічних хвороб бронхолегеневої системи.**

ІХЛ: дослідження

- Гази крові
 - Артеріальна гіпоксемія
 - на ранніх етапах захворювання лише при фізичних навантаженнях
 - по мірі погіршення процесу гіпоксемія реєструється у спокої, супроводжується гіпокапнією.
 - Гіперкапнія
 - з'являється у запущених випадках захворювання.
- Дослідження функції зовнішнього дихання
 - переважно рестриктивний тип порушення вентиляції,
 - зменшення основних легеневих об'ємів.

ІХЛ: фіброз легені



Визначення БЛД

- Бронхолегенева дисплезія (БЛД) - хронічне ураження легень із залученням багатьох механізмів, що розвивається переважно у вкрай недоношених новонароджених дітей і проявляється
 - дихальною недостатністю,
 - гіпоксемією,
 - стійкими обструктивними порушеннями,
 - характерними рентгенологічними змінами.
- Основний чинник ризику - незрілість легень
- Патоморфологічною основою БЛД є фіброзна перебудова структури легень.

Що лежить в основі БЛД

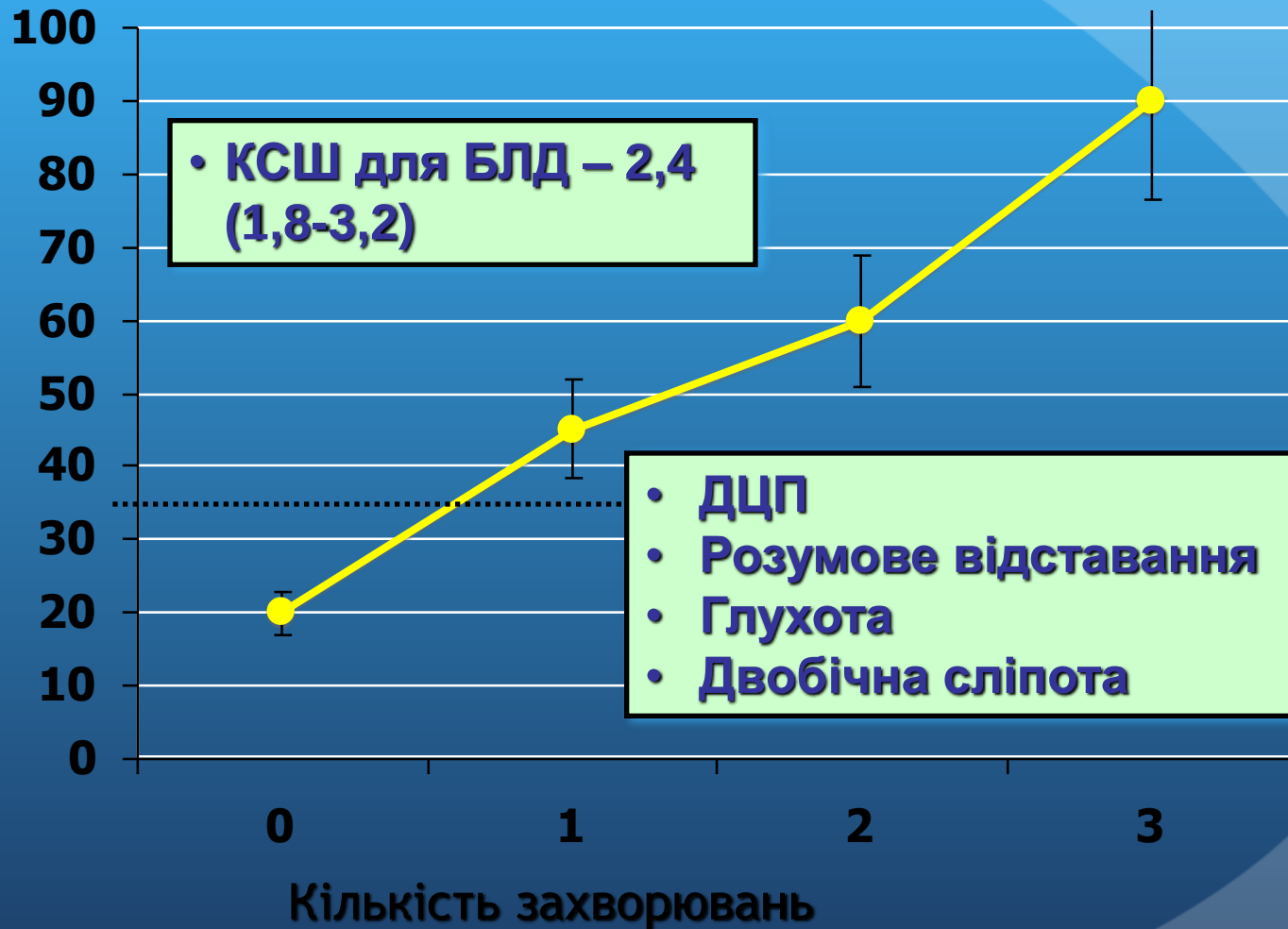
- БЛД розглядається як поліетіологічна хвороба, при розвитку якої мають значення набір таких чинників:
 - незрілість легень,
 - токсична дія кисню,
 - баротравма легень при здійсненні ШВЛ,
 - респіраторні розлади,
 - інфекції,
 - набряк легень,
 - легенева гіпертензія,
 - спадкова схильність,
 - незрілість антиоксидантної системи,
 - гіповітамінози А та Е.

Дешиця знань

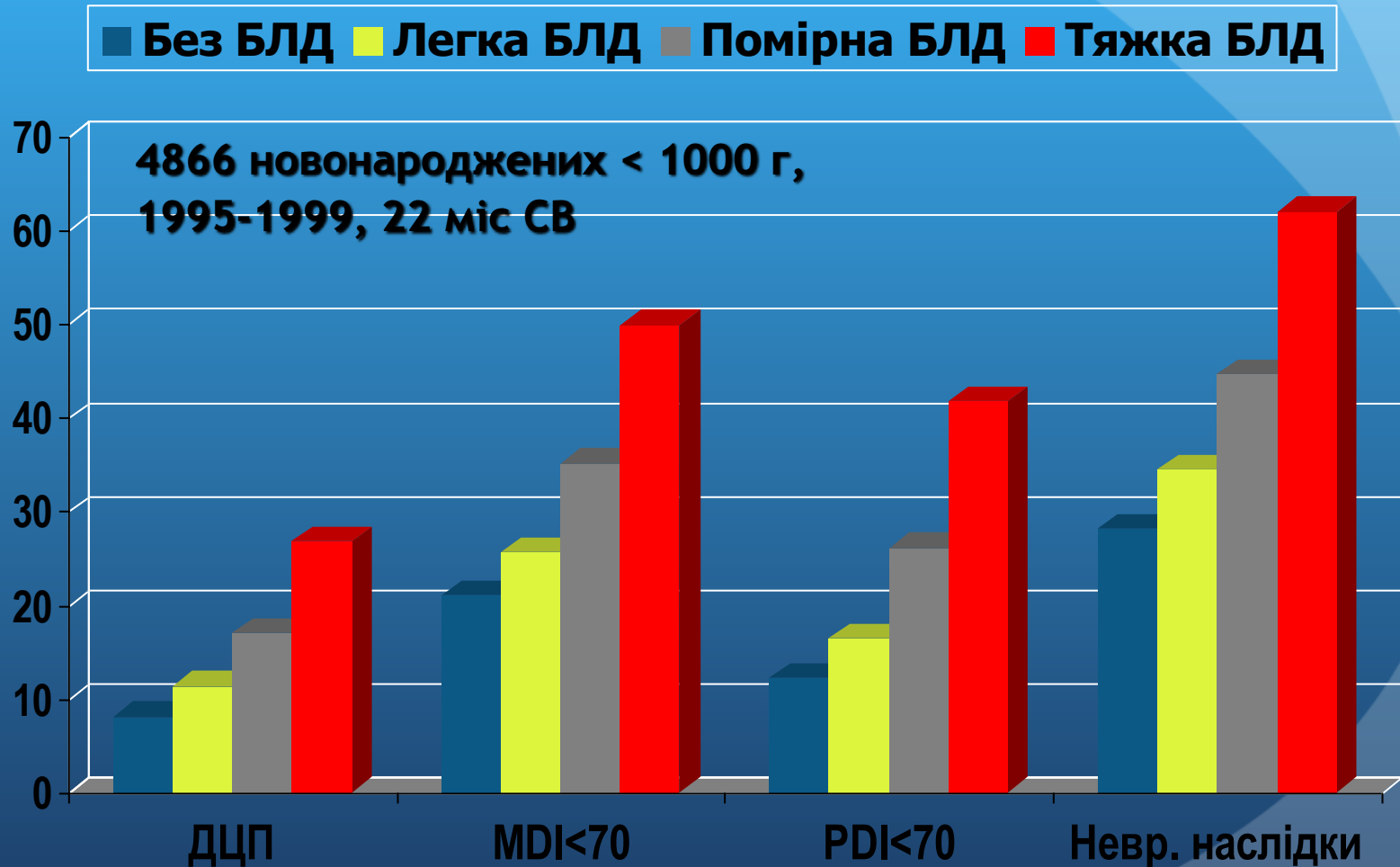
- Ризик виникнення БЛД залежно від терміну вагітності
 - менше 28 тижнів - складає майже 100%,
 - 28-30 тижнів - близько 40%,
 - понад 30 тижнів - 4%.
- БЛД вважається другим по частоті хронічним бронхолегеневим захворюванням дитячого віку після бронхіальної астми
- БЛД є (разом із внутрішньошлуночковими крововиливами й ретинопатією недоношених) суттєвим інвалідизуючим чинником у групі вкрай недоношених малюків.

БЛД: наслідки

Вірогідність появи пізніших наслідків
у віці 18 місяців, %



БЛД та остаточні наслідки виходжування новонароджених з ВНМТ



Онтогенез легень, внутрішньоутробні періоди

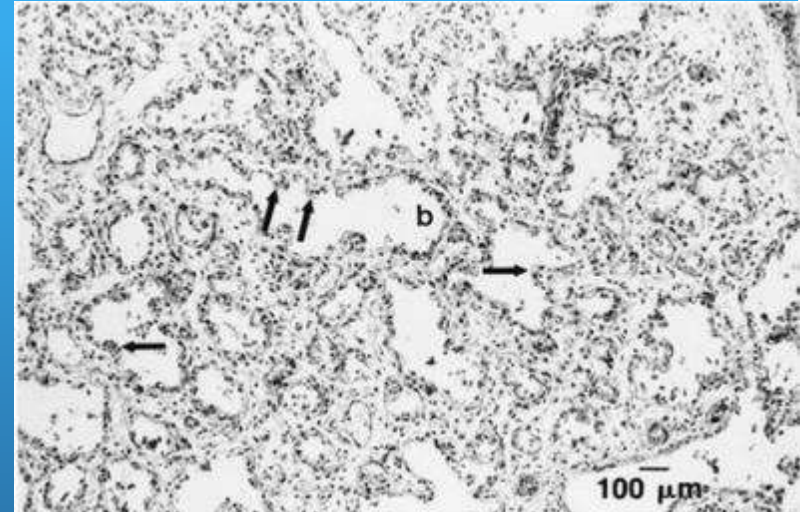
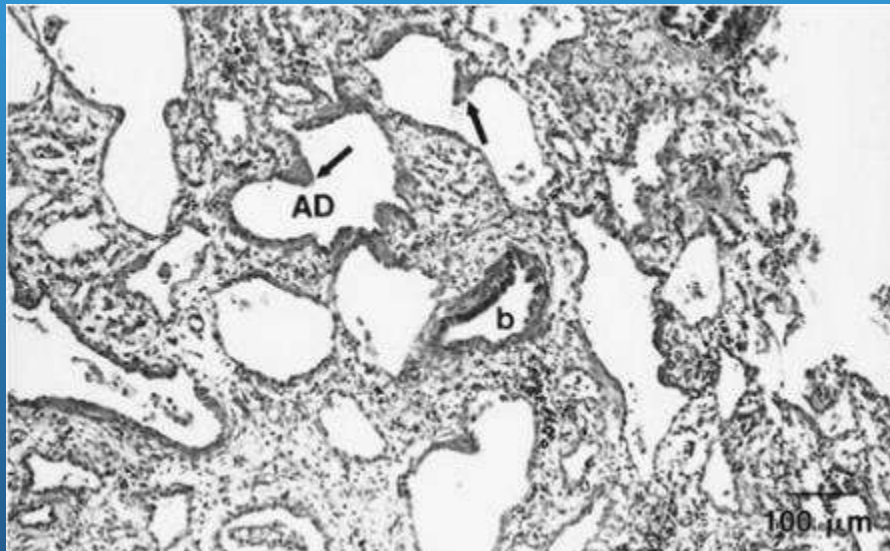
- 1 період: ембріональний (4-6 тижні):
 - утворення проксимальних дихальних шляхів
- 2 період: псевдогландулярний (7-16 тижні):
 - утворення провідних дихальних шляхів
- 3 період: каналікулярний період (17-23 тижні):
 - утворення ацинусів,
 - починається синтез сурфактанту,
 - наприкінці цього періоду плід потенційно вже здатен здійснювати газообмін
- 4 період: саккулярний період (24-38 тижні)
 - відбувається подальше диференціювання дихальних шляхів з утворенням кінцевих розширень - saccula,
 - з'являються примітивні альвеоли

Онтогенез легень, постнатальний період

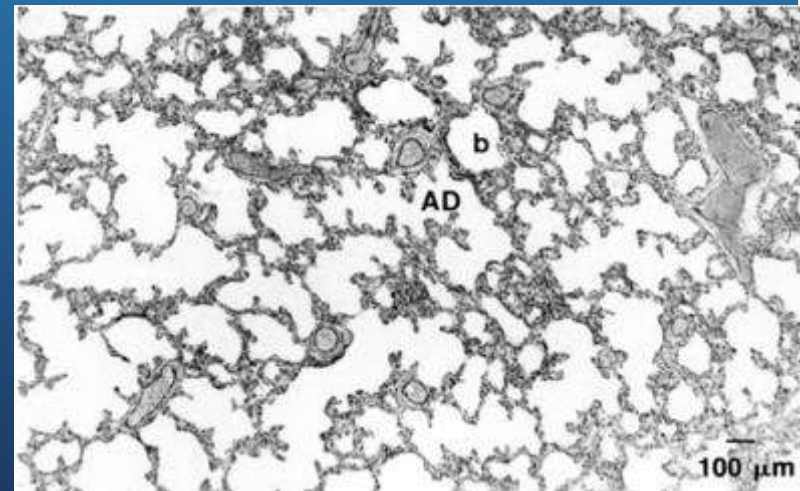
- 5 період: альвеолярний період (32 тиждень внутрішньоутробного життя - 3 роки постнатального розвитку):
 - Збільшення кількості альвеол
 - Розвиток судинної системи легень
- Саме завдяки цьому періоду ми плекаємо надію на одужання/покращення стану дитини

Розвиток легень

24 тижні, норма

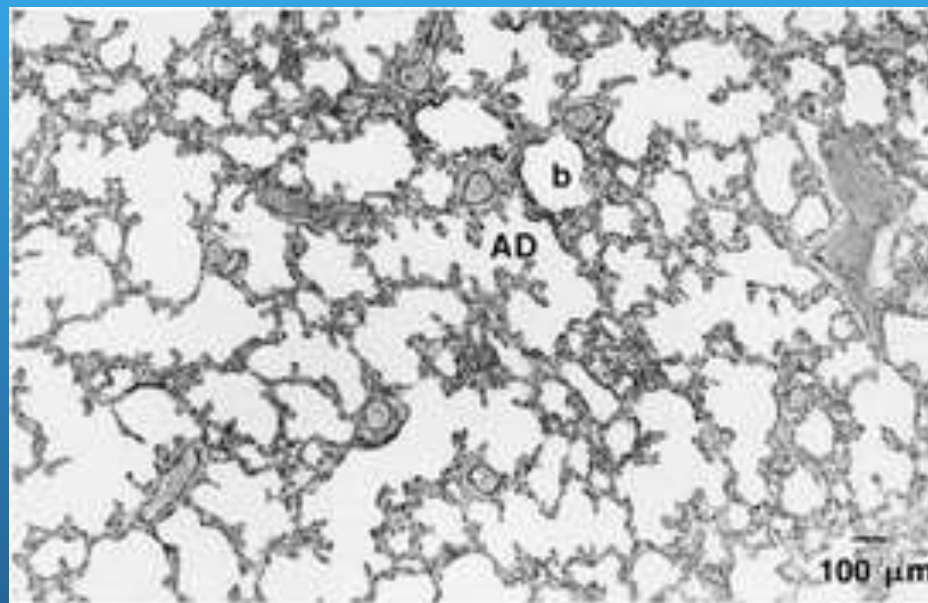


28 тижнів, норма



38 тижнів, норма

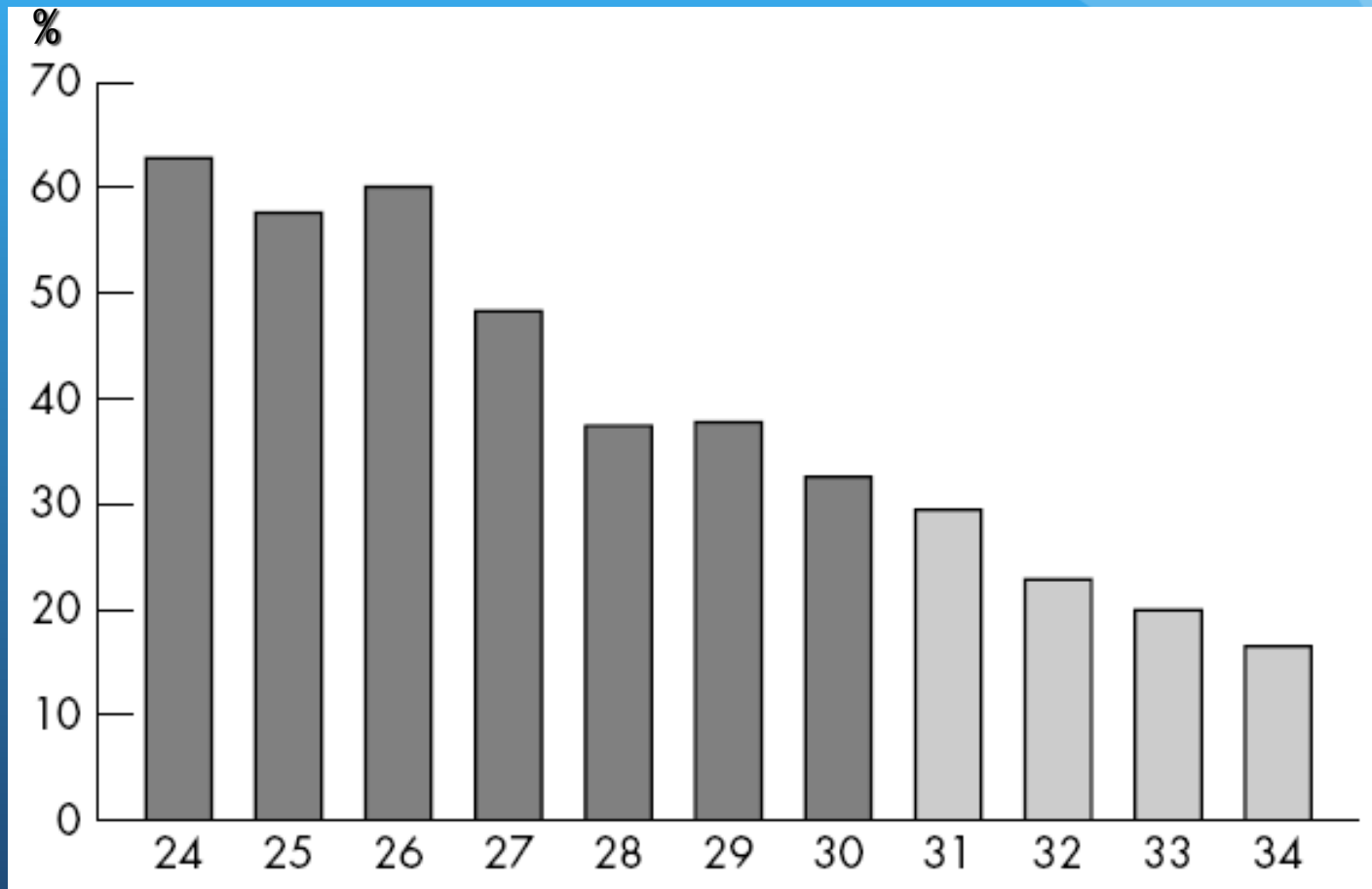
Розвиток легень



**5 місяців,
норма**

Що ж запускає БЛД?

Частота гістологічного хоріонамніоніту

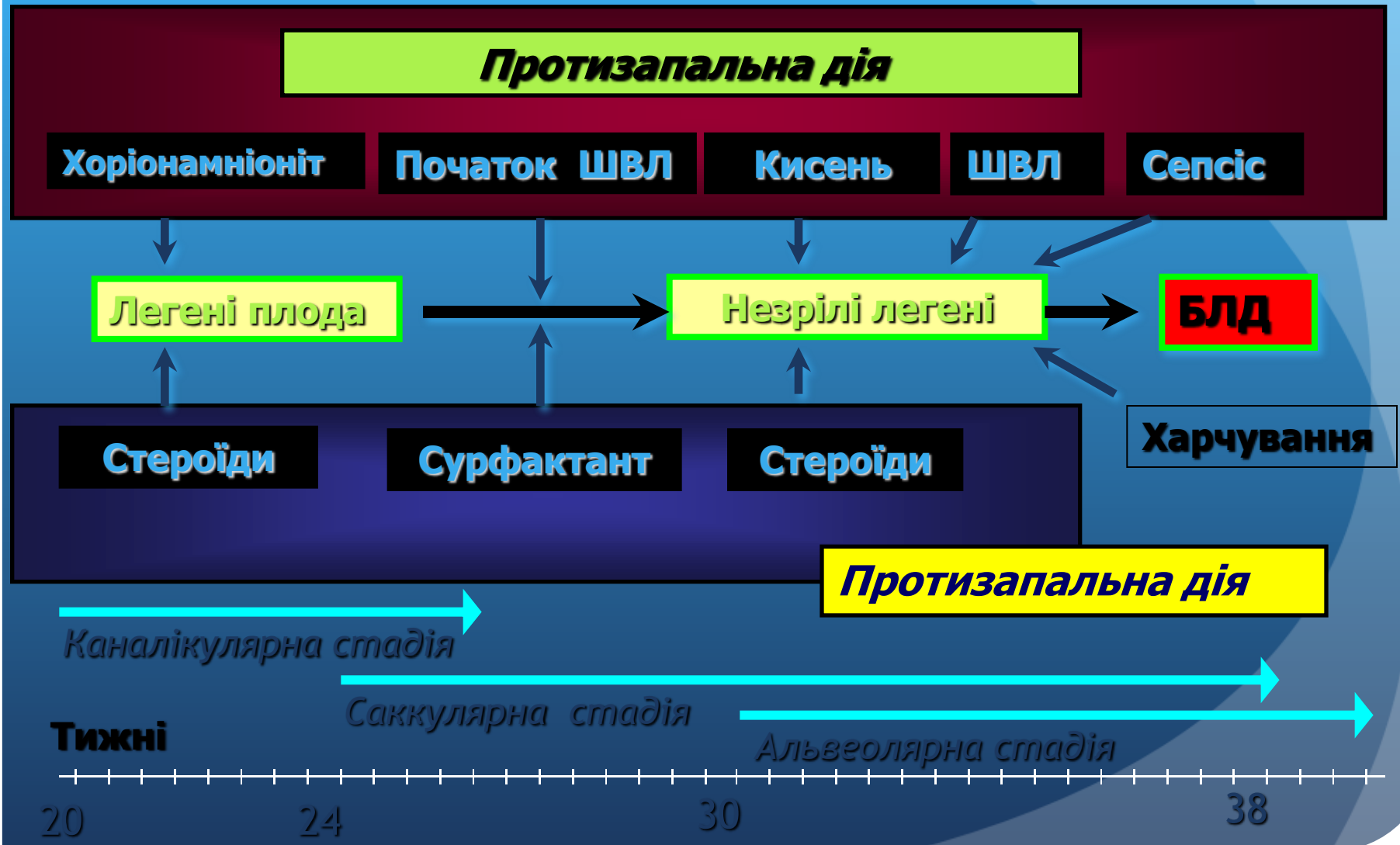


3928 родов, Сіднейський університет

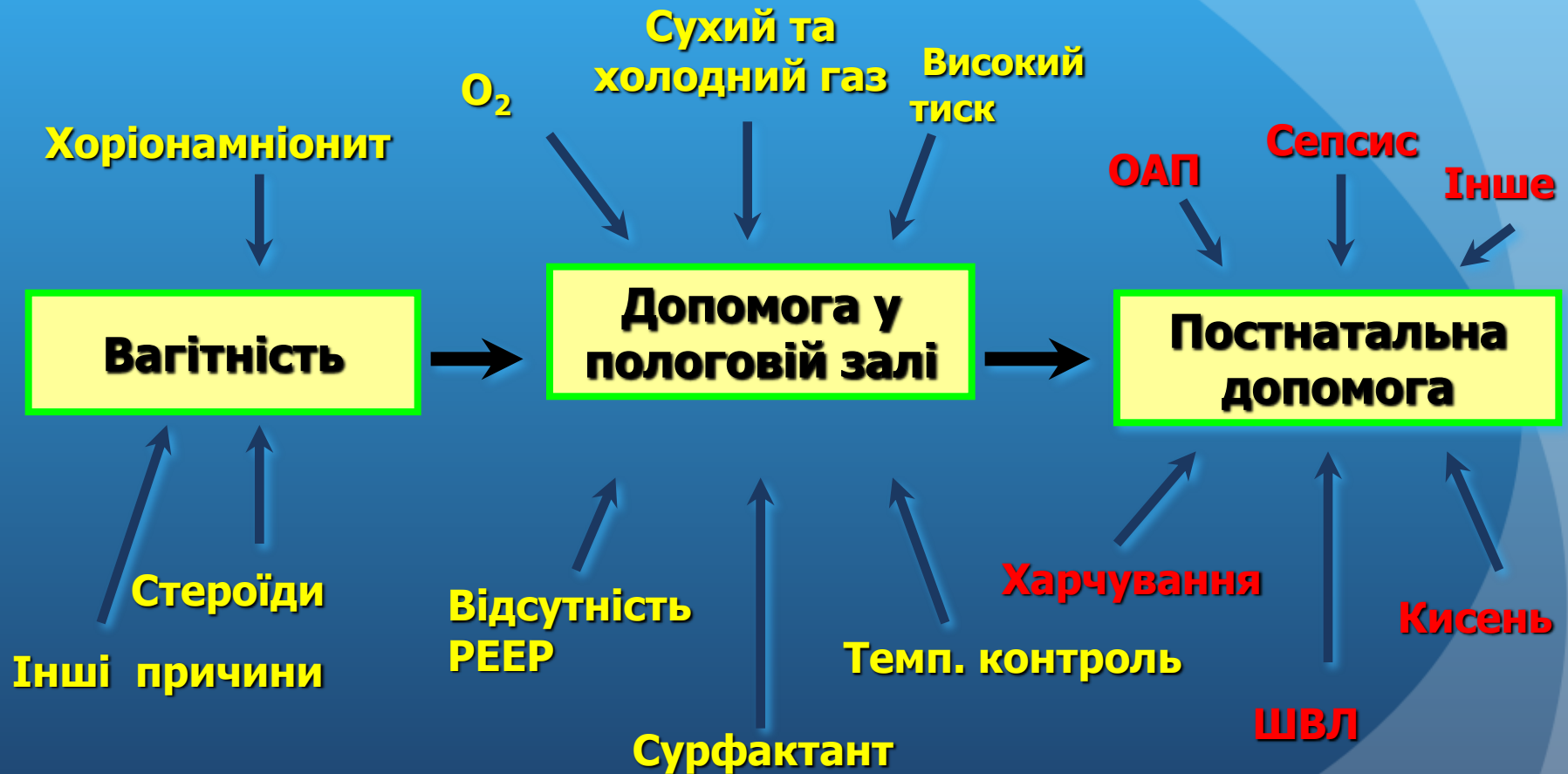
Вік вагітності, тижні

Lahra MM, Jeffery HE., Am. J. Obstet. Gynecol., 2004;190

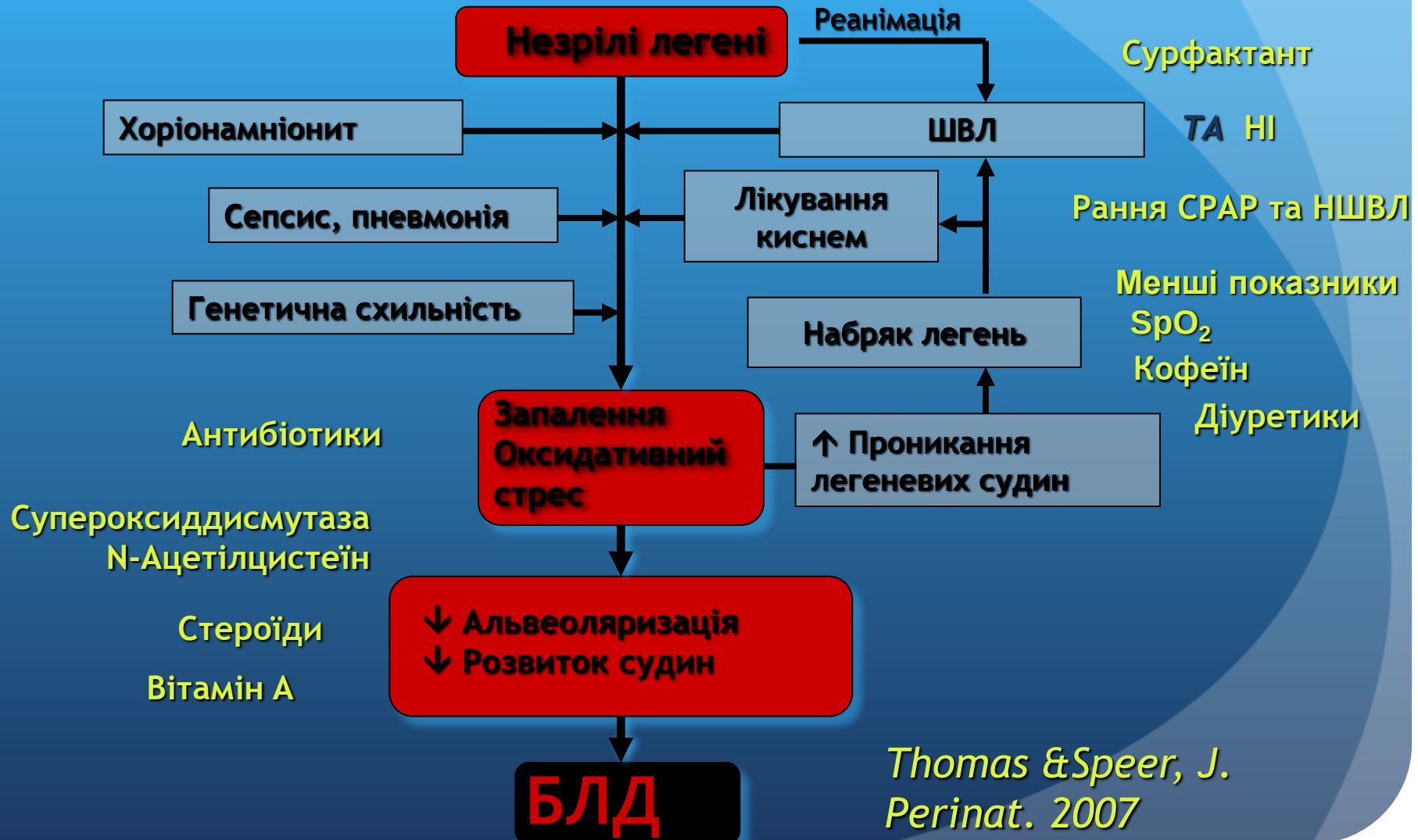
«Умови» для ураження легень плода (А. Jobe, 2006)



Чинники ризику ураження незрілих легень (A. Jobe, 2006) ²⁶



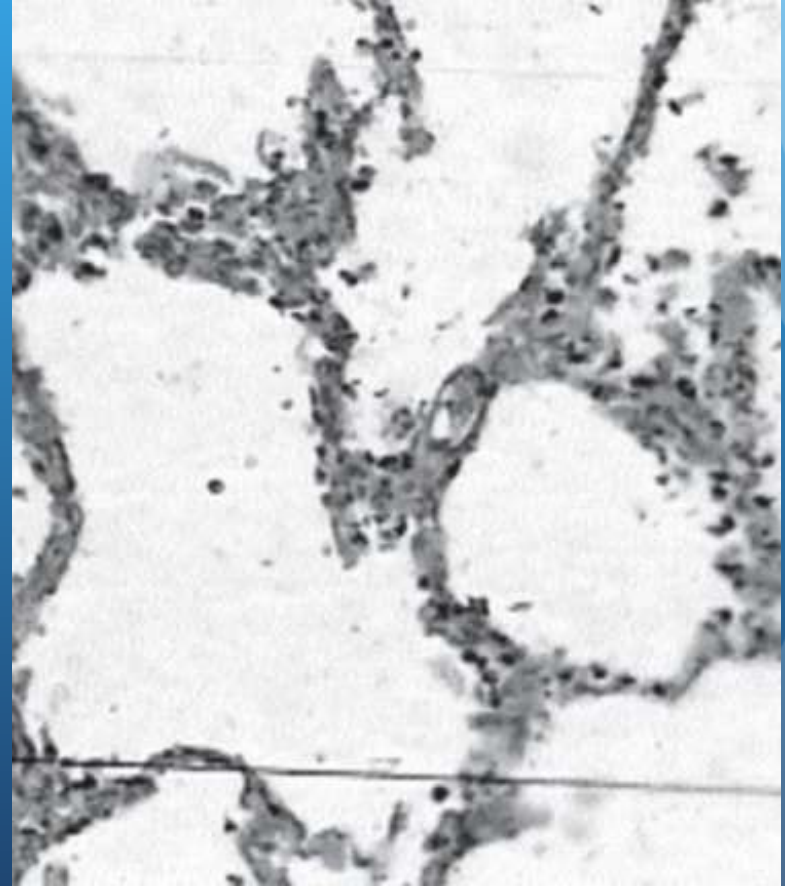
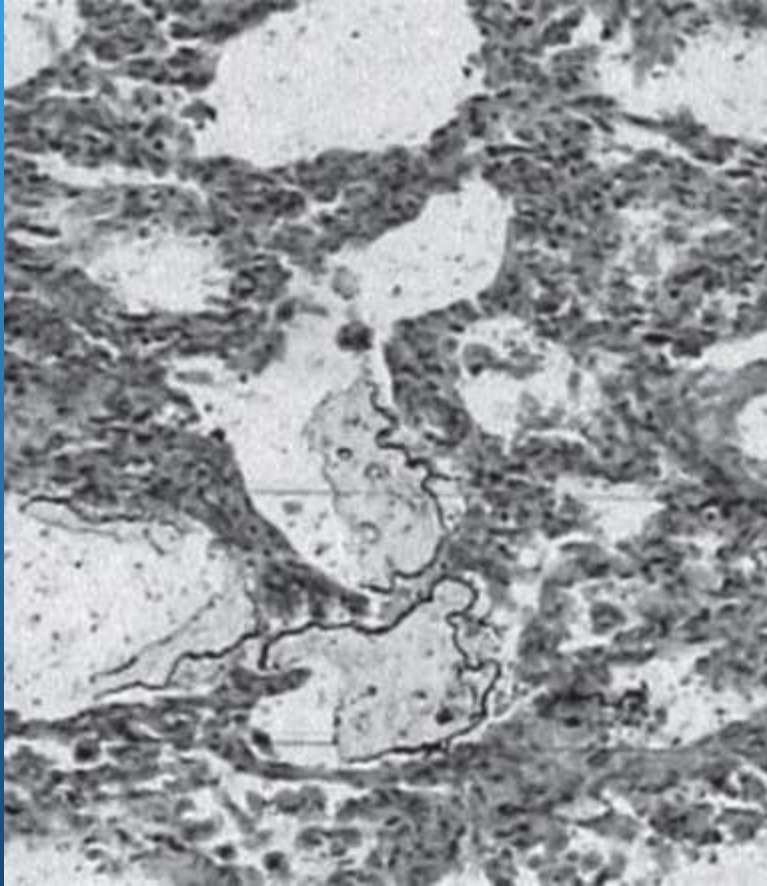
Механізм розвитку БЛД й потенційні втручання



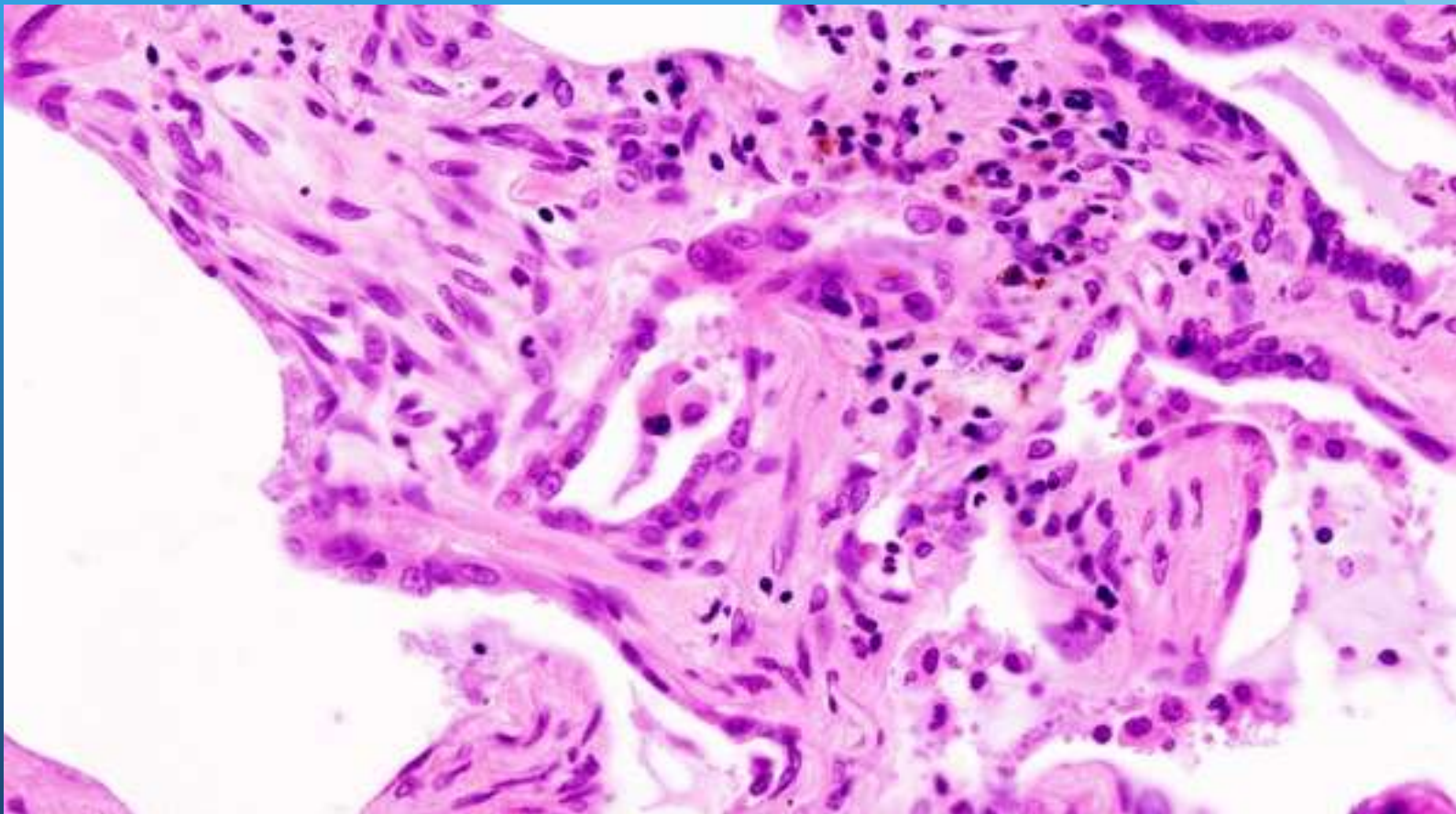
Форми БЛД

- Класична
 - Ураження легень киснем, тиском, об'ємом призводить до запальної реакції, ураження дихальних шляхів, фіброзу та емфіземи.
- Нова
 - Паренхіматозне легеневе захворювання, що характеризується порушенням росту й розвитку альвеол та судин малого кола кровотоку в дітей з вкрай малою масою тіла при народженні, себто, **в основі утворення нової форми БЛД лежить порушення процесів альвеоляризації**
 - Процес відхилення альвеоляризації від нормального шляху в періоді розвитку може початися до народження дитини під впливом багатьох чинників.

Морфологічна картина: стара та нова форми



ІБЛ: фіброз легені



Діагноз БЛД

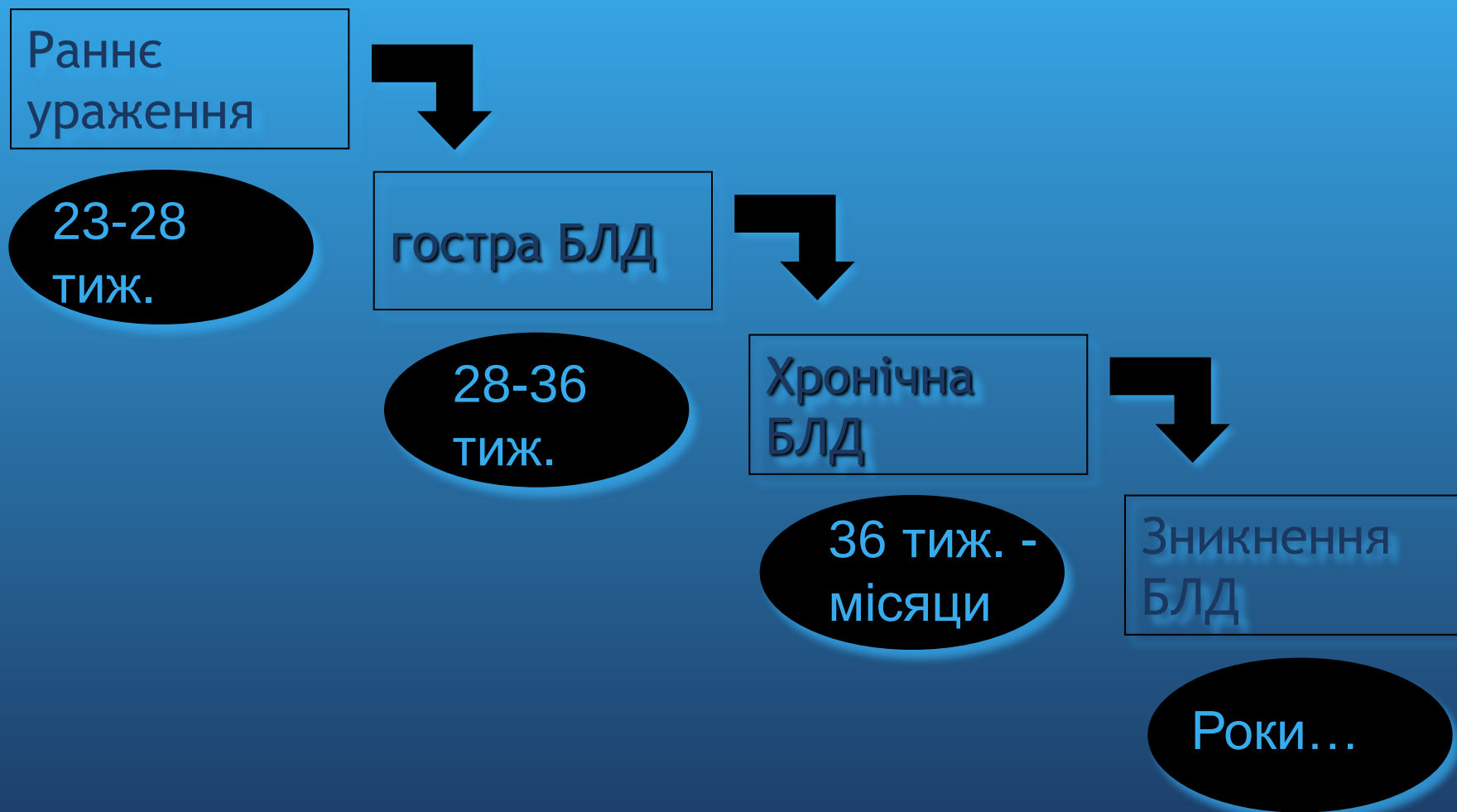
Тяжкість БЛД визначається у 36 тижнів
визначеного віку вагітності й не залежить
від клінічних проявів у пізніших періодах!!!

Класифікація БЛД

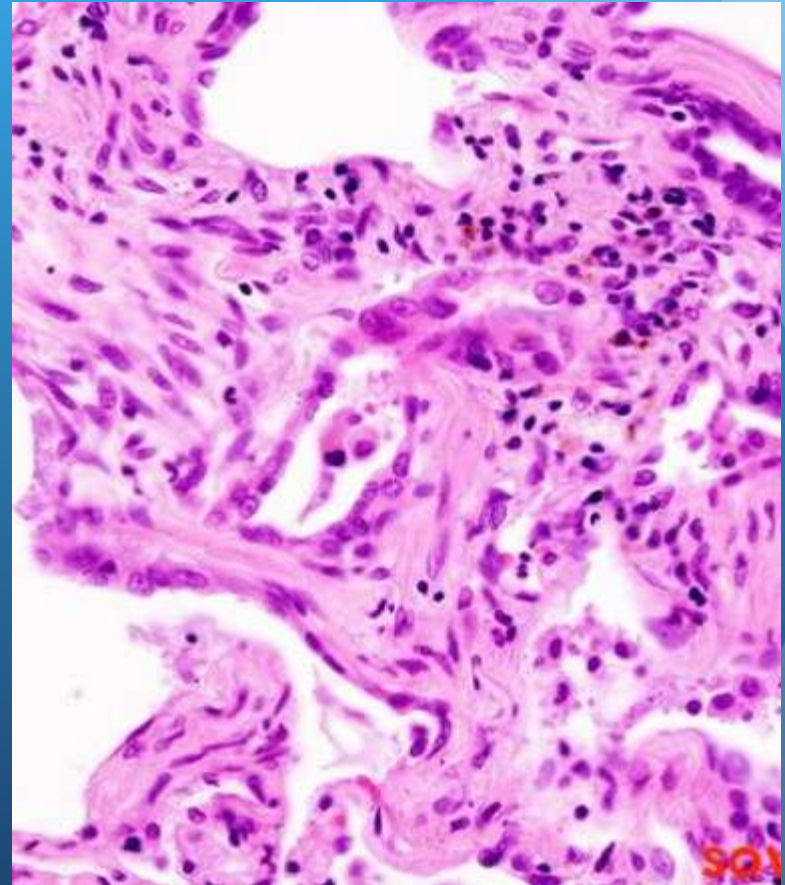
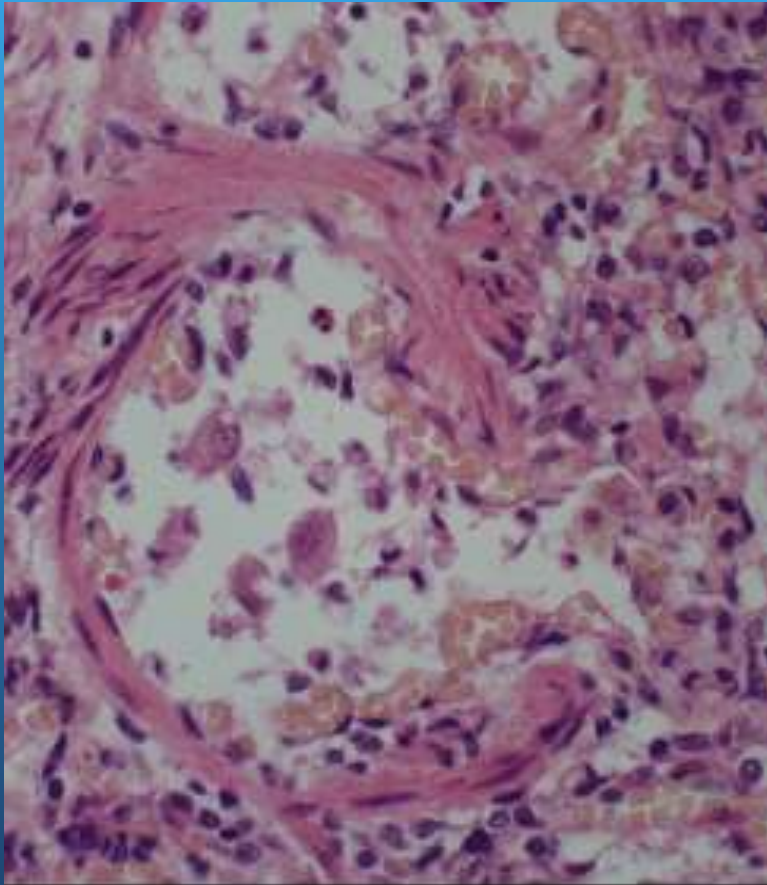
ГВ	Легка Додатковий кисень ≥ 28 постнатальних днів +	Середня Додатковий кисень ≥ 28 постнатальних днів +	Тяжка Додатковий кисень ≥ 28 постнатальних днів +
< 32 тиж.	Дихає повітрям у 36 тиж. СВ або на час виписки	Потреба $< 0,3$ FiO ₂ у 36 тиж. СВ або на час виписки	Потреба $\geq 0,3$ FiO ₂ $\pm$ ШВЛ/CPAP у 36 тиж. СВ або на час виписки
≥ 32 тиж.	Дихає повітрям у віці 56 днів або на час виписки	Потребность $< 0,3$ FiO ₂ в віці 56 днів или на момент выписки	Потреба $\geq 0,3$ FiO ₂ $\pm$ ШВЛ/CPAP у віці 56 днів або на час виписки

Визначення й класифікація БЛД

33



Знайди 5 відмінностей 😊))



Фізіологічний тест для підтвердження діагнозу БЛД

- Новонароджені у 35-37 тиж. СВ на ШВЛ, СРАР або $>30\% \text{ O}_2$ із сатурацією $< 96\%$ мають БЛД
- Новонароджені, які одержують $<30\% \text{ O}_2$ або $>30\% \text{ O}_2$ та мають сатурацію $>96\%$, підтверджують необхідність у додатковому кисні через такі дії
 - Концентрацію кисню прогресивно зменшують до рівня комнатного повітря
 - Діагноз БЛД не є виправданим, якщо SpO_2 залишається $>90\%$ впродовж 30 хвилин дихання кімнатним повітрям

Walsh et al, 2003

Рентгенологічні дані



ТВ - 24 тиж., СВ - 36 тиж.
Двобічний фіброз
Залежність від O₂ та ШВЛ



ТВ - 27 тиж., СВ - 33 тиж.
Зменшення затемнених легневих полів
Хронічна киснева залежність

Рентгенологічні ознаки БЛД

- На ранніх етапах картина відповідає картині хвороби гіалінових мембран:
 - тендітна нодозно-ретикулярна сітка, повітряна бронхограма;
- Пізніше можуть з'явитися ознаки зростання легеневого набряку:
 - зменшення прозорості легень, контури серця нечіткі, головні бронхи повітряні;
- АБО початкового фіброзу легеневої стромы:
 - утворюються дрібнокістозні просвітлення («губка», «пухирі»), контур серця візуалізується;
- Якщо в дитини «стара» форма БЛД, то пізніше можна побачити лінійні та стрічкоподібні ущільнення (ділянки фіброзу), кардіомегалію, значну деформацію легеневого рисунку.

Клінічна картина (для постнатального віку)

- БЛД проявляється:
 - симптомами хронічної дихальної недостатності,
 - епізодами бронхообструкції,
 - при погіршенні хвороби - розвитком легеневої гіпертензії з утворенням легеневого серця та приєднанням серцево-судинної недостатності.
- Діти з БЛД часто хворіють на респираторні інфекції, перебіг яких є тяжким, з поглибленням дихальної недостатності й бронхообструктивного синдрому
- Через хронічну гіпоксемію діти з БЛД починають затримуватися у фізичному розвитку, що нерідко також поєднується з затримкою психо-моторного розвитку.

Який клінічний вигляд може мати БЛД

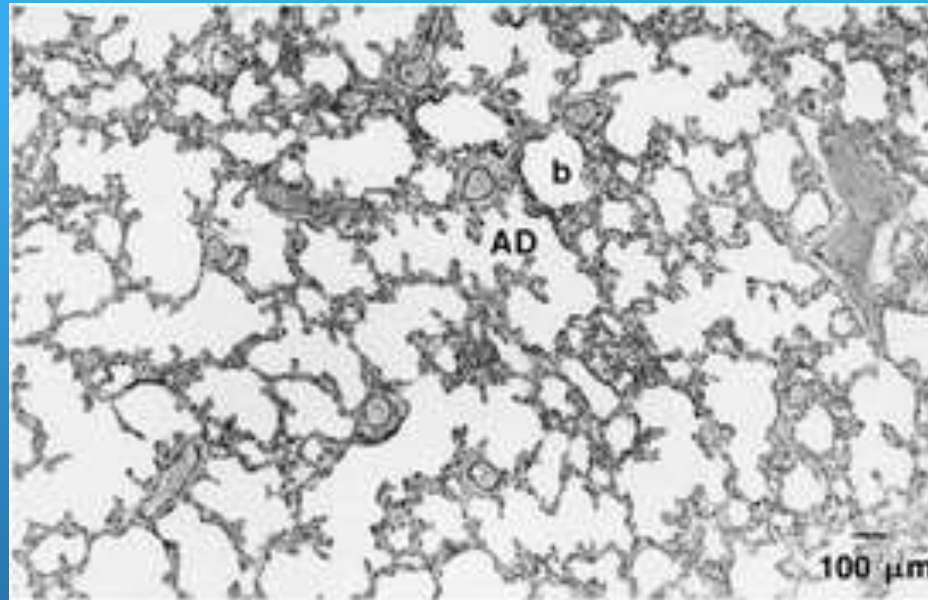
- Симптоми бронхообструкції з'являються або в спокої, або на тлі респіраторної інфекції;
- Тахіпное
 - Може бути лише при фізичному навантаженні АБО
 - У спокої, коли супроводжується бронхообструкцією
- Аускультативна картина
 - На тлі клінічного благополуччя вислушиваються сухі хрипи при видиханні та дрібнопухирцеві хрипи АБО
 - Послаблене дихання,
- Дитина запізнюється з фізичним розвитком,
- Рентгенологічні зміни: емфізема, збіднення легеневого рисунку, множинні ділянки пневмосклерозу, ателектази, дисателектази, перібронхіальні зміни, деформація легеневого рисунку, кардіомегалія.

БЛД: найзначущі наслідки

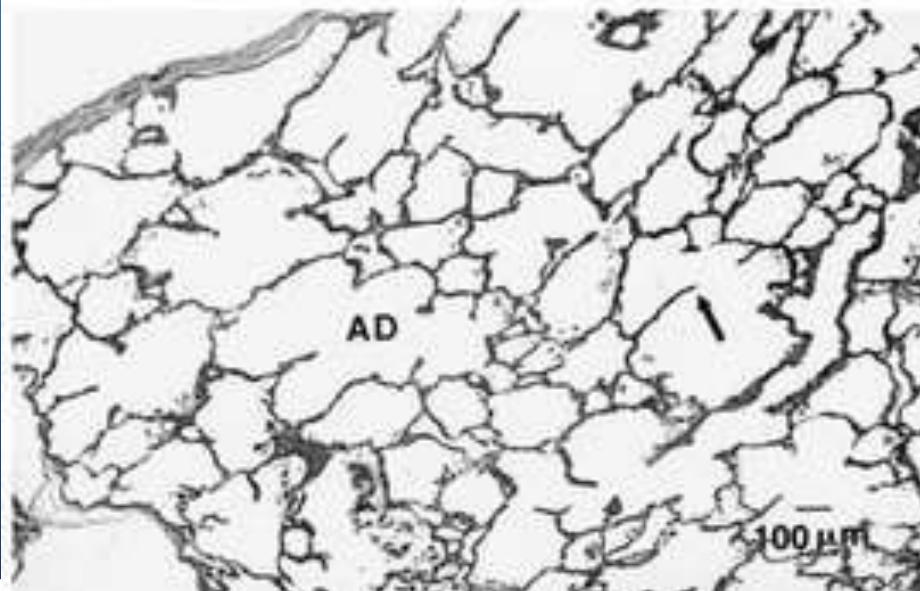
- Залежність від кисню у перші 2 роки життя
- Близько 50% дітей потребують повторних госпіталізацій у ранньому дитинстві
- У перші 2 роки у дітей з БЛД може визначатися підвищена резистентність ДП й накопичення повітря в окремих ділянках легень з порушенням вентиляційної функції
- У підлітків, які перенесли класичну БЛД, описані обструкція й підвищення реактивності ДП, а також емфізематозні зміни легень
- Віддалені наслідки у дітей з новою БЛД ще невідомі:
 - Менша ступінь обструкції в 1 рік
 - Основна проблема - зростання та розвиток легень

Розвиток легень та БЛД

5 міс., норма



8 міс, БЛД

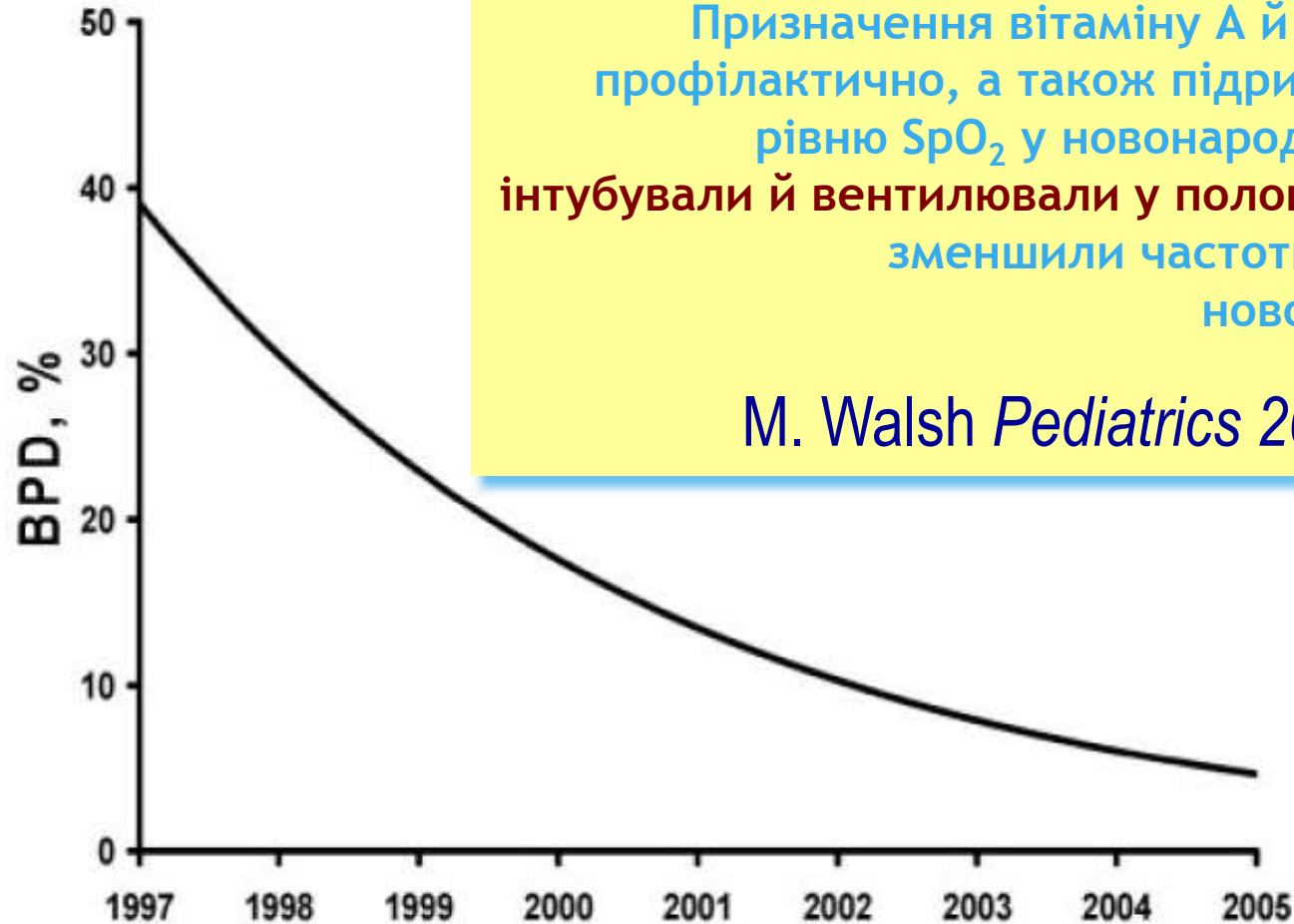


Профілактика та лікування БЛД

- Етап пологового будинку
 - Антенатальне введення стероїдів
 - Рання СРАР (NIMV)
 - Введення сурфактанту
 - Використання низьких концентрацій зволоженого кисню
 - Термальний захист
 - Енергетичне забезпечення
 - Відповідна кількість білку
 - Вібромасаж (фізіотерапія) - інші види фізіотерапії не використовуються
 - Муколітики (ацетілцистеїн)
 - Симптоматичне використання бронхолітиків
 - Діуретики (верошпірон, спіронолактон) для зняття набряку легень та поліпшення еластичності легеневої тканини
 - Спіронолактон всередину 1,5-3,0 мг/кг/добу
 - Раціональна АБ-терапія

Динаміка захворюваності БЛД на тлі раннього застосування СРАР

43



Призначення вітаміну А й сурфактанту профілактично, а також підтримка нижчого рівню SpO_2 у новонароджених, яких інтубували й вентильовали у пологовій залі, не зменшили частоти БЛД у 4095 новонароджених

M. Walsh *Pediatrics* 2007;119:876

H. Aly, *Pediatrics* 2007;119:818

Лікування

Що нам відомо

Основні підходи

- Всі діти з БЛД мають одержувати підтримуюче лікування та профілактичне
 - Лікування гіпоксемії
 - Правильне харчування
 - «Зняття» загострення
 - Лікування супутніх захворювань
 - Запобігання інфекціям

Принципи стероїдного лікування у пологовому будинку/ОПН

- Можливе призначення лише новонародженим з тяжким захворюванням легень, яким наприкінці неонатального періоду все ще потрібна ШВЛ із жорсткими параметрами та $FiO_2 > 80\%$.
- Використовувати лише мінімальні дози (0,1 мг/кг/доба гідрокортизону або 0,15 мг/кг/доба дексаметазону)
- Відміняти стероїди впродовж 7-10 днів
- Рутинне призначення інгаляційних стероїдів не рекомендується

Що включає «Профілактика та лікування БЛД»

- Етап амбулаторного спостереження
 - підтримка гіпоалергенного режиму;
 - мінімізація контактів з інфекційними хворими;
 - **забезпечення відповідного харчування з підвищеним вмістом білків та високим калоражем (120-150 ккал/кг на добу);**
 - здійснення імунізації в повному обсязі;
 - раннє розпізнавання й відповідне лікування інтеркурентних інфекцій;
 - спільне з вузькими фахівцями (пульмонолог, кардіолог, окуліст, імунолог, невропатолог) спостереження з метою напрацювання поєднаного плану реабілітації;

Антибактеріальне лікування

- Азитроміцин
 - 10 мг/кг на добу впродовж 7 днів
 - Далі - 5мг/кг впродовж 5 тижнів

Гормональні препарати

Гормони при БЛД

- Системні гормони (в\в або в\м) коротким курсом
 - При погіршенні стану (тяжкий бронхоспазм та задишка) в умовах стаціонару
- Інгаляційні гормони
 - Не зменшують частоти погіршень
 - Не поліпшують наслідки

Гормони при ІБЛ

- **Інгаляційні кортикостероїди:** в період загострення хвороби
 - Будесонід (пульмикорт) - 400 мкг/добу через компресійний небулайзер
 - Беклометазон - 100-125 мкг 2 рази/добу через прокладку (повітряна камера)
 - **МОЖУТЬ ГАЛЬМУВАТИ АЛЬВЕОЛЯРИЗАЦІЮ ПРИ БЛД**

Інгаляційні препарати

- **Інгаляційні бронходилататори:**

- Мають позитивний ефект лише у випадках призначення дітям з ознаками бронхіальної обструкції, а не при рутинному застосуванні
- Сальбутамол, іпратропія бромид, беродуал
 - Сальбутамол 100-200 мкг на інгаляцію
 - Вентолін 0,1 мл/кг маси на 1 інгаляцію
 - Беродуал 1-5 кап/інг у 2 мл фіз. розчину або 1 доза через повітряну камеру кожні 6-8 годин при відсутності ефекту від сальбутамолу коротким курсом чи ситуативно

Приклад: гормони

- Гідрокортизон 2 мг/кг на добу впродовж 3 днів
- Далі, відповідно, 1 мг/кг на добу впродовж 3 днів
- Далі 0,5 мг/кг на добу впродовж 3 днів
- Далі 0,25 мг/кг на добу впродовж 3 днів.

Кофеїн та діуретики

- Кофеїна цитрат - лікування апное до відновлення адекватного дихання
- Діуретик в/в показан лише на ранніх стадіях (себто, на етапі пологового будинку), при наявності ознак набряку легенів (крепітація, рентгенознаки інтерстиціального набряку), а також у разі надмірного додавання ваги
 - Фуросемид 0,5-1,0 мг/кг/доба
- Пізніше при ознаках набряку легенів та серцевої недостатності
 - Спіронолактон всередину 1,5-3,0 мг/кг/доба

Zeitlicher Verlauf der BPD

Frühe Diagnose - frühe Therapie



Дослідження при ІБЛ

- **ОБОВ'ЯЗКОВО:**

- ЕхоКГ

- серцево-судинні захворювання,
 - легенева гіпертензія
 - тиск у правому шлуночкові (ЛГ)
 - Візуалізація легеневих вен
 - АП
 - Аномалії розвитку серця

- КТ (визначити структурні зміни та їх поширення)

- Застосувати найменші дози опромінення, які лише зможуть забезпечити потрібні діагностичні дані

Дослідження при ІБЛ

- Дослідження на імунодефіцит
- Дослідження функції дихання
 - Визначення форсованого об'єму видиху за 1 сек (% від нормативу)
- Бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем
 - Для виключення інфекції або аномалій як причин ІБЛ
- Біопсія легень
 - У випадку неможливості встановити причину ІБЛ

Генетичне дослідження

- Якщо у дитини ІБЛ + вроджений гіпотиреоїдизм + гіпотонія
 - Дослідження на ген *NKX2.1*, що відповідає за морфогенез та функціонування щитовидної залози й легень
- Для новонароджених з тяжким швидкопрогресуючим перебігом ІБЛ (і якщо в роду були ІБЛ), необхідно здійснити генетичні проби (мутації SFTPВ, SFTPС (до 17%), ABCA3 (до 22 %))

Щеплення

- У більшості випадків недоношені діти, включно з дітьми з низькою масою тіла, мають бути щеплені відповідно до звичайних схем
- Показники безпеки у разі щеплення недоношеним дітям не відрізняються від таких у дітей доношених
- Туберкульоз (щеплення БЦЖ).
 - Недоношеним дітям така вакцинація здійснюється при досягненні ваги у 2 кг в стаціонарі перед випискою

Дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт, гемофільна інфекція.

- Рекомендується здійснювати у календарні терміни
 - Залежить від стану дитини
 - Якщо на час щеплення дитина ще знаходиться у стаціонарі, то вакцинацію можна робити в стаціонарі
- Декількома науковими дослідженнями була показана менша ефективність щеплення при введенні перших доз, проте після 3 дози вакцини різниці в імуногенності АКДС-вакцин між недоношеними та доношеними дітьми не виявлено

Вірусний гепатит В

- Здійснюється при досягненні дитиною ваги 2 кг
- Якщо мати - носій HbsAg
 - Щепити дитину в перші 12 годин життя незалежно від маси тіла
 - Вводиться специфічний Ig
- Якщо HbsAg стан матері невідомий
 - Вести як дитину від матері з позитивним HbsAg
- Як правило в таких випадках перша доза вакцини не враховується і подальша вакцинація складається з 3 щеплень

Додаткові щеплення

- Грип
 - Вакцинувати усіх недоношених дітей з ураженням легеневої системи по досягненні ними 6-місячного віку
 - Паралельно вакцинувати членів родини
 - МЕДИЧНИЙ ПЕРСОНАЛ!!!

Щеплення RSV

- Вакцина палівізумаб (Сінагіс) щепить дитині «готові» антитіла, які вона не виробляє сама
- Схема застосування складається з 5 ін'єкцій препарату, що робляться з перервою в 1 місяць впродовж сезонного підйому захворюваності, викликаної RSV (від **жовтня-грудня до березня-квітня**).
- Бажано, аби першу ін'єкцію було здійснено до початку збільшення захворюваності, у період імунізації на стаціонарному етапі - за 3-5 днів до виписки
- Вакцина вводиться на першому чи другому році життя дитини з групи ризику

Групи дітей для щеплення RSV

- Діти, незалежно від СГ при народженні, якщо їх вага менше 1000 г, у віці до року
- Діти, незалежно від СГ при народженні, які страждають на тяжкі хронічні захворювання легень, у віці до одного року
- Недоношені діти, які страждають на хронічні захворювання легень та потребують лікування киснем до 2-х років