

Бронхопулмонална дисплазия – клиничен опит, патогенеза и превенция

г-р Василка Илиева, г-р Петя Петрова
НКБ, Клиника по детски болести и детска кардиология

Резюме

Бронхопулмоналната дисплазия е хронична белодробна болест, която се развива при недоносени деца с респираторен дистрес-синдром, лекувани с кислород и механична вентилация с позитивно налягане. Честотата е 5,5–14,5% от всички вентилирани деца, а при новородени под 1000 гр. е между 50–80%.

В клиниката през последните 5 години са наблюдавани 65 деца с БПД, от които 57 на възраст под 1 година и 8 над 1-годишна възраст. Диагнозата е поставена въз основа на общоприетите клинични и параклинични критерии. Основна причина за хоспитализацията е различна по степен екзацербация на хроничната дихателна недостатъчност. Проведе се комплексно лечение, включително кислородотерапия, а при 21 от случаите – и апаратна вентилация. Относително високата честота, трудното лечение и настъпващите усложнения, засягащи качеството и продължителността на живот, превръщат БПД в значим клинично-социален проблем. Разбирането на патогенетичните механизми и съвременните превантивни стратегии могат да намалят честотата и тежестта на заболяването.

Bronchopulmonary dysplasia – experience, pathogenesis and prevention

Vassilka Ilieva, Petya Petrova

National Heart Hospital

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a form of chronic lung disease that develops in preterm neonates treated with oxygen and positive-pressure mechanical ventilation (PPV). The incidences of BPD range from 5,5–14,5%, and in infants who had a birth weight of >1000 g it occurs 50–80%.

For the last 5 years 65 infants with BPD were treated in our clinic. They were diagnose according clinical and laboratory criteria. The main reason for hospitalization is exacerbation of the chronic respiratory failure. All patients was treated including with oxygen therapy and in 21 cases mechanical ventilation. Relatively high frequency, difficult treatment and complications affect quality of life, morbidity and mortality rate, established BPD as an important social-medical problem. The best understanding of pathogenesis and the newly preventive strategies can decres the incidence and severity of disease.

Бронхопулмоналната дисплазия (БПД) е хронична белодробна болест, която се развива при недоносени деца с респираторен дистрес-синдром, лекувани с кислород и механична вентилация с позитивно налягане.

За първи път Northway през 1967 г. проследява и описва това заболяване при група недоносени новородени, лекувани с кислород и механична вентилация. Той включва в дефиницията клинични, рентгенологични и хистологични критерии на БПД. Описва четири стадия със съответен рентгенологичен образ в развитието на заболяването, проследяващи прехода от дифузното алвеоларно увреждане при респираторния дистрес-синдром (РДС) към фибропролиферативен репаративен процес с формиране на редуващи се зони на ателектази и емфизематозни участъци, мукозна хиперплазия и метаплазия с ексцесивна мукусна секреция, хипертрофия на перибронхиалната гладка мускулатура и промени в строежа на белодробните съдове с развитие на пулмонална хипертония. Тази класическа форма на БПД е описана при недоносени новородени с гестационна възраст 30–34 г. с. и се отнася за периода преди въвеждане в практиката на пренаталната кортикостероидна профилактика и терапията с екзогенен сурфактант.

Съвременният контингент с тази диагноза обхваща недоносени деца, родени преди 28 г. с., и такива с екстремно ниско тегло при раждането – под 1000 грама. С прилагането на пренатална кортикостероидна профилактика и сурфактант-терапия се спасяват екстремно недоносени деца и се променя клиничното протичане на РДС и последващата го БПД. Така възниква необходимостта от преоценка на класическите клинични и рентгенологичните критерии за диагноза на БПД. Новата дефиниция (Jobe и Bancalari, 2001) включва като диагностични критерии необходимостта от кислород и вентилаторно подпомагане (вентилация с позитивно налягане PPV или CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) в контекста на гестационната възраст, като същевременно регламентира и клиничните критерии за тежестта на заболяването (табл. 1).

Най-общо съвременното определение за БПД е необходимост от кислородотерапия или вентилаторно подпомагане в 36 г. с.

Гестационна Възраст	<32 г. с.	≥32 г. с.
Време на оценка	36 г. с.	След 28 ден и преди 56 ден
Кислородотерапия	FiO ₂ >21% с продължителност поне 28 дни	
Лека БПД	Без допълнително кислородно подпомагане в 36 г. с.	Без допълнително кислородно подпомагане на 56 дни
Средна БПД	Необходимост от кислород FiO ₂ <30% в 36 г. с.	Необходимост от кислород FiO ₂ <30% на 56 дни
Тежка БПД	Необходимост от кислород FiO ₂ >30% и/или вентилаторно подпомагане (PPV/CPAP) в 36 г. с.	Необходимост от кислород FiO ₂ >30% и/или вентилаторно подпомагане (PPV/CPAP) на 56 дни

Табл. 1. Дефиниция и критерии за тежест на БПД

Като основни етиопатогенетични моменти в класическото описание на Northway са посочени оксидативният стрес и баротравмата. Днес се знае, че БПД е многофакторно обусловена и се среща най-често в екстремно недоносените деца с незавършено развитие на белия дроб (като се засяга развитието на малките дихателни пътища, нарушава се алвеолизацията и се уврежда структурата на белогробните съдове). Интраутеринната хипотрофия също може да бъде рисков фактор за развитие на хронична белогробна болест. Основните етиологични моменти са тежък респираторен дистрес-синдром, кислородна токсичност и незрялост на антиоксидантните системи, пролонгирана апаратна вентилация (АВ), персистиращ артериален канал, малнутриция с дефицит на вит. А. Допълнително в патогенезата се включват инфекция и инфламаторни медиатори. Съществува повишен риск от развитие на БПД при деца с фамилна обремененост за астма и алергични заболявания и вероятна корелация с HLA-A2. Генетичният полиморфизъм модифицира риска от БПД чрез въздействие върху белогробната зрялост и по-конкретно върху количеството и качествения състав на сърфактанта, интензитета на възпалителната реакция и склонността към фиброобразуване, способността на антиоксидантните системи да осигурят защита срещу токсичните свободни кислородни радикали и възможността

на алвеолите и белогробните съдове да завършат своя растеж и развитие.

Респираторният дистрес-синдром е честа патология при преждевременно родените деца, която налага сърфактант-терапия, прилагане на кислород и апаратна вентилация. В съчетание с незрялостта на белия дроб при недоносените, тези фактори водят до тъканни увреди с последващо активиране на инфламаторни механизми. Увредите, означавани като баротравма преди, сега се обясняват с по-голямата степен на обемно обременяване при PPV и се наричат волумтравма. Респираторният дистрес-синдром се характеризира с колапс на алвеолите и развитие на ателектаза поради невъзможност за създаване на функционален резидуален обем. Затова се започва апаратна вентилация с положително крайно експираторно налягане. Част от алвеолите обаче могат да останат ателектатични. Това налага повишаване на параметрите на АВ, за да се преодолее остатъчната ателектаза и да се подобри оксигенацията, като от друга страна води до преразтягане на отделни алвеоли с руптура и формиране на интерстициален белогробен емфизем (ИБЕ). ИБЕ значително повишава риска от БПД.

С цел превенция на волумтравмата се разработват различни стратегии на АВ – високочестотни гжет- или осцилаторни режими (high-frequency jet ventilation HFJV и high-frequency oscillatory ventilation HFOV), които са в етап на многоцентрови клинични проучвания с противоречиви първоначални резултати. С въвеждането в практиката на назален CPAP (nCPAP) се избягва риска от баротравма и увреждащото действие на високите налягания при АВ. Затова съвременните тенденции в грижите за тези деца включват използването на ранен или профилактичен nCPAP в родилна зала, с или без приложение на сърфактант.

Кислородът има токсичен ефект върху незрелия бял дроб при недоносените, поради формираните от него свободни радикали, които предизвикват деструкция на клетъчните мембрани, увреждане на протеините и ДНК. В сравнение с плода, новороденото живее в среда, по-богата на кислород, като притежава редица антиоксидантни ензимни системи, по-важните от които са супероксиг-дисмутаза, глутатион-пероксидаза и каталаза. Активността на тези ензимни системи се повишава в последния триместър от бременността, успоредно с продукцията на сърфактант-компонентите, алвеоларизацията и развитието на белогробните съдове. Увеличаването на броя и размера на алвеолите, продукцията на функцио-

нално гоген сърфактант и узряването на антиоксидантните ензимни системи подготвят плода за добра постнатална адаптация при релативно по-високата кислородна концентрация на околната среда. Така преждевременно родените деца попадат в една хипероксична среда без да имат изградена антиоксидантна защита. От друга страна, структурната и функционалната незрялост на белия дроб при тях налага допълнително кислородно подпомагане, за да се осигури добра оксигенация, което активира оксидативната каскада и допълнително уврежда алвеоларните структури. В процес на клинични проучвания са някои антиоксидантни препарати (супероксиг-дисмутаза), прилагани при недоносени новородени. Davis (2003) съобщава за по-добра белодробна функция при интубирани недоносени на апаратна вентилация след употребата на супероксиг-дисмутаза в сравнение с плацебо-контролираната група. Също с цел да се редуцират последиците от кислородната токсичност се препоръчват значително по-ниски кислородни концентрации (FiO_2) при обдишваните пациенти. Целевите стойности на транскутанната сатурация при новородените са 88–96% и допустимата хиперкапнея е до PCO_2 65–70 mmHg, която също така има невпропективен ефект.

Друг съществен момент в патогенезата на БПД е персистиращият артериален канал (ПАК) при екстремно недоносените деца. Правени са редица проучвания, които потвърждават връзката между ПАК и БПД. ПАК при недоносени с РДС в динамика води до появата на значим ляво-десен шънт. Терапевтичният подход при тези деца включва медикаментозно повлияване или оперативна корекция на ПАК.

Посочените дотук патогенетични механизми активират възпалителна реакция с повишена продукция на инфламаторни цитокини, която от своя страна често е налице и поради пренатална (хориоамнионит) или неонатална инфекция. При недоносени новородени от бронхоалвеоларен лаваж се установява повишен брой неутрофили, макрофаги и завишени концентрации на проинфламаторни цитокини. Повишеният брой неутрофили потенцира оксидативния стрес и е предиктор за развитие на БПД. Съответно липсата на изразена клетъчна активация се свързва с по-добра прогноза и възможност за възстановяване. Инфламаторната каскада започва с активирани макрофаги, високи концентрации на някои цитокини ($TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-8$, LT , $TGF-\beta$) и последващата тъканна инфилтрация с неутрофили. Разгърнатата възпалителна реакция включва повишена пропускливост на капилярите с излив на протеини

и засилване на интерстициалния и алвеоларния едем с вторична инактивация на белодробния сърфактант. Това води до деструкция на белодробния паренхим със стоп на матурационните процеси с последващ абнормен репаративен процес и развитие на хронична белодробна болест. В хог е клинично проучване (Pharmacokinetics of Montelukast in Very Low Birthweight [VLBW] Preterm Infants) от 2007 до 2010 г.), което има за цел да установи фармакокинетиката на Montelukast (инхибитор на CysLT1 – cysteinyl leukotrien receptor-1) при новородени с тегло 500–1500 гр. с висок риск за развитие на БПД. В рамките на проучването Montelukast се прилага в доза 0,2–0,3 мг след 7 ден от раждането. Той е специфичен CysLT1-антагонист, който блокира левкотриенната сигнализация и намалява възпалителната реакция в белия дроб. Намира широко приложение за профилактика на бронхиална астма при деца на възраст над 1 година. Дългосрочната хипотеза на това клинично проучване е, че употребата на Montelukast при недоносените новородени ще намали инфламаторната активност и риска за развитие на БПД. Често пъти пусков механизъм на инфламаторната каскада е пренаталната майчино-фетална инфекция или ранен неонатален сепсис. Известна е висока честота на БПД при майчина колонизация и контаминация на новородените с *Ureaplasma urealyticum* (Viscardi и съпр.).

Повечето патогенетични механизми при БПД се потенцират от малнутрицията при екстремно недоносените деца. Осигуряване на основните хранителни съставки, адекватен калориен внос и поддържане на водно-електролитен баланс са от съществено значение за растежа и развитието, имунологичната и антиоксидантната защита като превенция на БПД. Недоносените новородени се нуждаят от високо калорийно хранене с достатъчен внос на въглехидрати, протеини, макро и микроелементи. Поради необходимостта от рестрикция на течностите при тях се затруднява парентералното хранене, което често е свързано с ненаддаване или редуция на теглото им. Допълнително при тези новородени се извява и хиповитаминоза, главно на вит. А и Е, която участва в патогенезата на БПД, като нарушава интегритета на клетъчната мембрана на епитела и намалява антиоксидантната защита. Многоцентрови клинични проучвания потвърждават понижението на риска от развитие на БПД при приложението на вит. А (5000 IU i.m. 3 пъти седмично за 4 седмици).

В заключение, съвременната превенция на БПД започва пренатално с кортикостероидна

профилактика на майката при риск от преждевременно раждане. Продължава с употребата на ранен назален СРАР и профилактичен сърфактант, което дава възможност да се избегне апаратната вентилация. Ако все пак е нужна апаратна вентилация, се препоръчва синхронизиран и/или високочестотен режим на обдишване с минимални кислородни концентрации и ниски дихателни обеми. Следваща стъпка е активната терапия при симптоматичен персистиращ артериален канал с рестрикция на течностите, диуретици при индикация, медикаментозно, а при необходимост и хирургично лигиране на дуктуса. Много съществен момент е осигуряването на оптимално хранене, необходимо за растежа, развитието и възстановяването на белогробната тъкан. Системната профилактика с вит. А в допълнение на хиперкалорийното хранене намалява увреждащото действие на хипероксията, баротравмата и възпалителната реакция, поддържайки интегритета на клетъчните мембрани. Все още остава дискутабилен въпроса за ранната кортикостероидна профилактика, поради изразените късни усложнения. Препоръчва се клиничното им приложение да бъде само при изключителни индикации, в рамките на рандомизирани клинични проучвания и след информирано съгласие от родителите. В тези случаи се прилага минималната доза за възможно най-кратко време.

Въпреки съвременната профилактика, честотата на БПД остава висока – 5,5–14,5% от всички вентилирани деца, а при новородени с тегло под 1000 гр. е между 50–80%. Тя варира в зависимост от степента на недоносеност, продължителността на АВ и наличието на другите описани етиопатогенетични фактори.

Нашият клиничен опит включва лечението и проследяването на деца с БПД след ранния неонатален период. Наблюдавани са 65 деца с БПД, лекувани през последните 5 години в клиниката. Разпределени както следва по:

Възраст:

От 0–1 години	57 деца (87,7%)
Над 1 година	8 деца (12,3%)

Гестационна възраст:

От 26–31 г. с.	56 деца (86,2%)
След 36 г. с.	9 деца (13,8%)

Пол:

Мъжки пол	36 деца (55,4%)
Женски пол	29 деца (44,6%)

Диагнозата е поставена въз основа на общоприетите клинични и параклинични критерии. Всички деца са хоспитализирани по повод на различна по степен екзацербация на ХДН, като при 21 от случаите (24,1%) се е наложила АВ.

Най-често наблюдавани причини за обострянето са:

■ Пневмония	50 случая (57,5%)
■ Бронхиолит	22 случая (41,1%)
■ Кома	7 случая (8%)
■ Сепсис	3 случая (3,4%)
■ ARDS	3 случая (3,4%)
■ Инфекция на ГДП	2 случая (2,3%)

Забележка: Процентите са над 100, тъй като при част от децата се наблюдаваха повече от една от посочените причини

Лечението беше провеждано комплексно с:

■ Кислородотерапия	
■ Антибиотична терапия	
■ Системен кортикостероид	
■ Бронходилататор – β_2 -агонист инхалаторно	
■ Муколитици	
■ Диуретична терапия	
■ Дозирана флуидотерапия	
■ Парентерално хранене	
■ АВ с ниско FiO ₂ ; целеви стойности на O ₂ Sat 88–96% и толерирана хиперкапнея pCO ₂ до 65–70 mmHg	

Бяха наблюдавани следните усложнения:

■ Ателектази	20 деца (23%)
■ Пневмоторакс	12 деца (18,5%)
■ Едем на мозъка	15 деца (23,1%)
■ БХ	4 деца (6,2%)

След стабилизирането им, децата са изписани с поддържащо лечение с инхалаторен кортикостероид с кратко действие и β_2 -агонист при нужда. При част от децата, които са с еволюция към бронхиална астма, се включи и продължителна терапия с Montelukast.

Изход:

■ С подобрение	50 деца (76,9%)
■ Екзитус	15 деца (23,1%)

Въз основа на натрупания клиничен опит следва да се изтъкне, че относително високата честота, трудното лечение и настъпващите усложнения, засягащи качеството и продължителността на живота, превръщат БПД в значим клинично-социален проблем. Разбирането на патогенетичните механизми и съвременните превантивни стратегии могат да намалят честотата и тежестта на заболяването.

Литература

1. Bancalari E, Sosenko I: Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. *Pediatr Pulmonol.* 1990; 8(2):109–16. [Medline].
2. Banks-Randall B, Ballard R: Bronchopulmonary Dysplasia: Taesch H.W, Ballard R, Gleason Ch, Avery M: Avery's Diseases of the Newborn 8th ed.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.