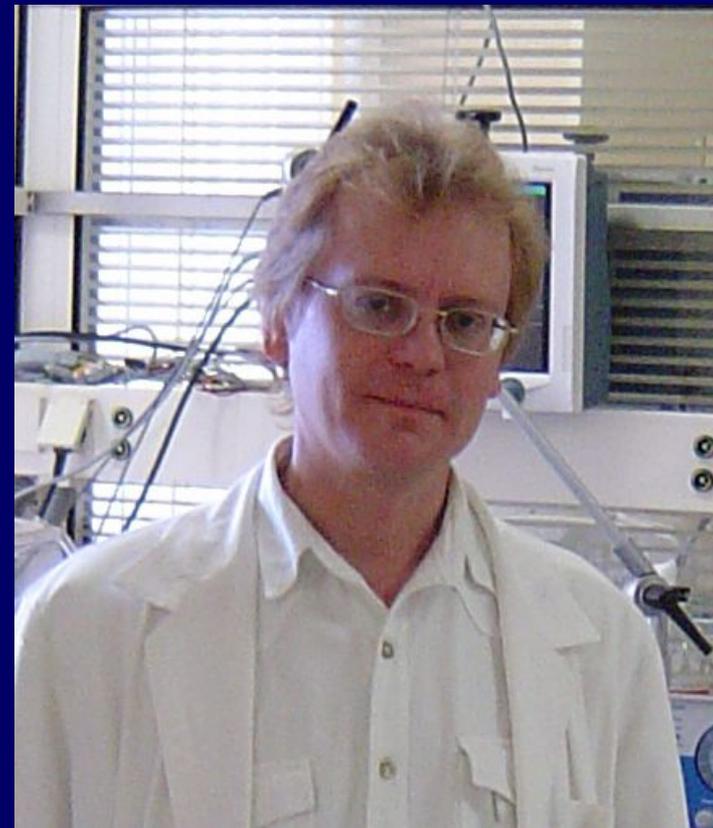




Бронхолегочная дисплазия



*Устинович
Юрий
Анатольевич*

Bronchopulmonary dysplasia

представляет собой хроническую легочную болезнь (**chronic lung disease (CLD)**), которая развивается у недоношенных детей, получающих лечение кислородом и вентиляцией легких положительным давлением

W. NORTHWAY, 1967

БЛД - патологическое состояние, характеризующееся эмфиземой, фиброзом и бронхиолитом, и клинически проявляющееся тахипноэ, гипоксемией, гиперкапнией, ретракцией межреберий и подреберий из-за аномальных легочных свойств.

Northway, W.H. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease / W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // N. Engl. J. Med.- 1967.- Vol. 276.- P. 357-368.

Для БЛД характерны следующие нарушения легочных свойств:

- Снижение compliance (податливости легочной ткани) C ;
- увеличение resistance (динамического сопротивления дыхательных путей) R ;
- длинная временная константа T ;
- увеличение анатомического мертвого пространства;

Для БЛД характерны следующие нарушения легочных свойств:

- **увеличение функциональной остаточной емкости легких (следствие эмфиземы);**
- **аномальное вентиляционно-перфузионное соотношение**
- **повышенная реактивность бронхов**
- **обструкция бронхов**

БЛД чаще развивается при лечении РДС у недоношенных новорожденных с помощью ИВЛ, реже – при других состояниях, требующих проведения ИВЛ.

- Симптоматически открытый артериальный проток (СОАП);
- Пневмония;
- Диафрагмальная грыжа;
- Мекониальная аспирация;
- Апноэтический синдром у недоношенных и др. состояния, требующие ИВЛ (нагнетания газа в легкие)

Частота развития БЛД

Н.П. Шабалов (2004г.) приводит такие цифры:

**у детей с весом при рождении до 750г
БЛД развивается в 75% случаев.**

**Среди детей до 1000г – до 44%,
у детей от 1000 до 1500г – в 3 – 16%,
а более 2кг – у 1%.**

Основной контингент больных БЛД

**Недоношенные новорожденные, особенно с
ОНМТ.**

По данным результатов работы современных перинатальных центров БЛД чаще развивается у детей с массой тела при рождении менее 1200 г и гестационным возрастом менее 31-32 недель.

Антенатальное использование глюкокортикостероидов для профилактики РДС, ранняя сурфактантная терапия и мягкие, щадящие режимы ИВЛ с использованием современных вентиляторов снижают тяжесть поражения легких, особенно у более зрелых детей.

Частота развития БЛД по данным различных перинатальных центров существенно варьирует, что объясняется использованием различных подходов к постановке диагноза (диагностических критериев).

Среди пациентов, получавших сурфактантную терапию по поводу РДС, данные о формировании БЛД разнятся от 17% до 57%.

Частота развития БЛД

Немецкие исследователи констатируют, что не смотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей, БЛД развивается у 15% младенцев, родившихся в сроке гестации ≤ 32 недель

Gortner, L. Respiratory disorders in preterm and term neonates: an update on diagnostics and therapy [Electronic resource] / L. Gortner, E. Tutdibi // Z. Geburtshilfe Neonatol.- 2011.- Vol. 215, № 4.- P. 145-151.- Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863529>.- Date of access: 30.11.2011.

Частота развития БЛД

По данным различных регионов России частота развития БЛД у детей с ОНМТ и ЧНМТ существенно варьирует в диапазоне от 2,3% до 21,1%, что может свидетельствовать о частой гиподиагностике БЛД в этой стране

Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина.- М.: РГМУ, 2010.- 56 с.

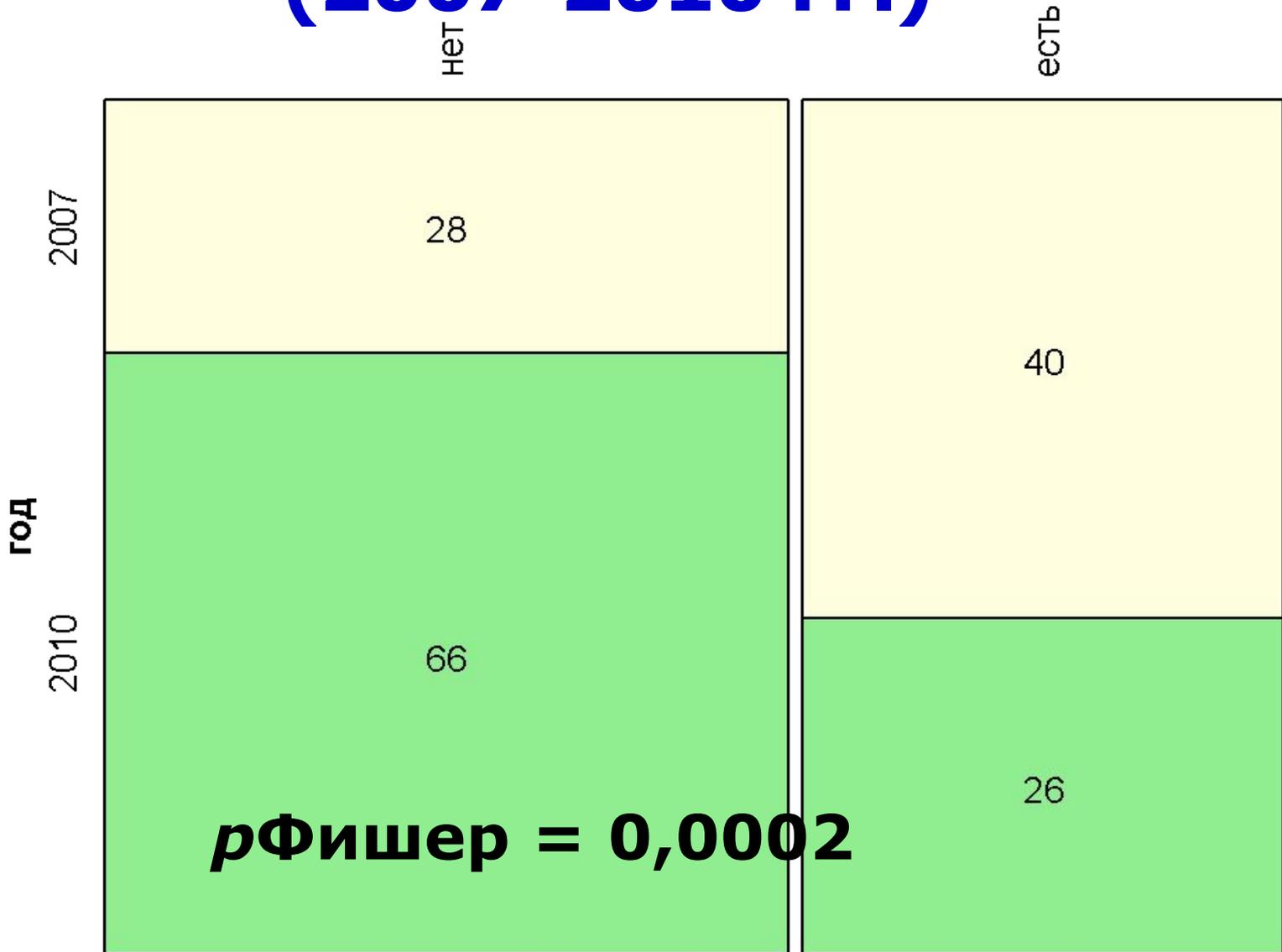
Частота развития БЛД (до 245 дней гестации)

год	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Всего детей	324	338	446	313	346	418	423
Из них с БЛД	46	52	77	44	62	71	73
Частота БЛД, %	14,2 %	15,4 %	17,3 %	14,1 %	17,9 %	17,0 %	17,3 %

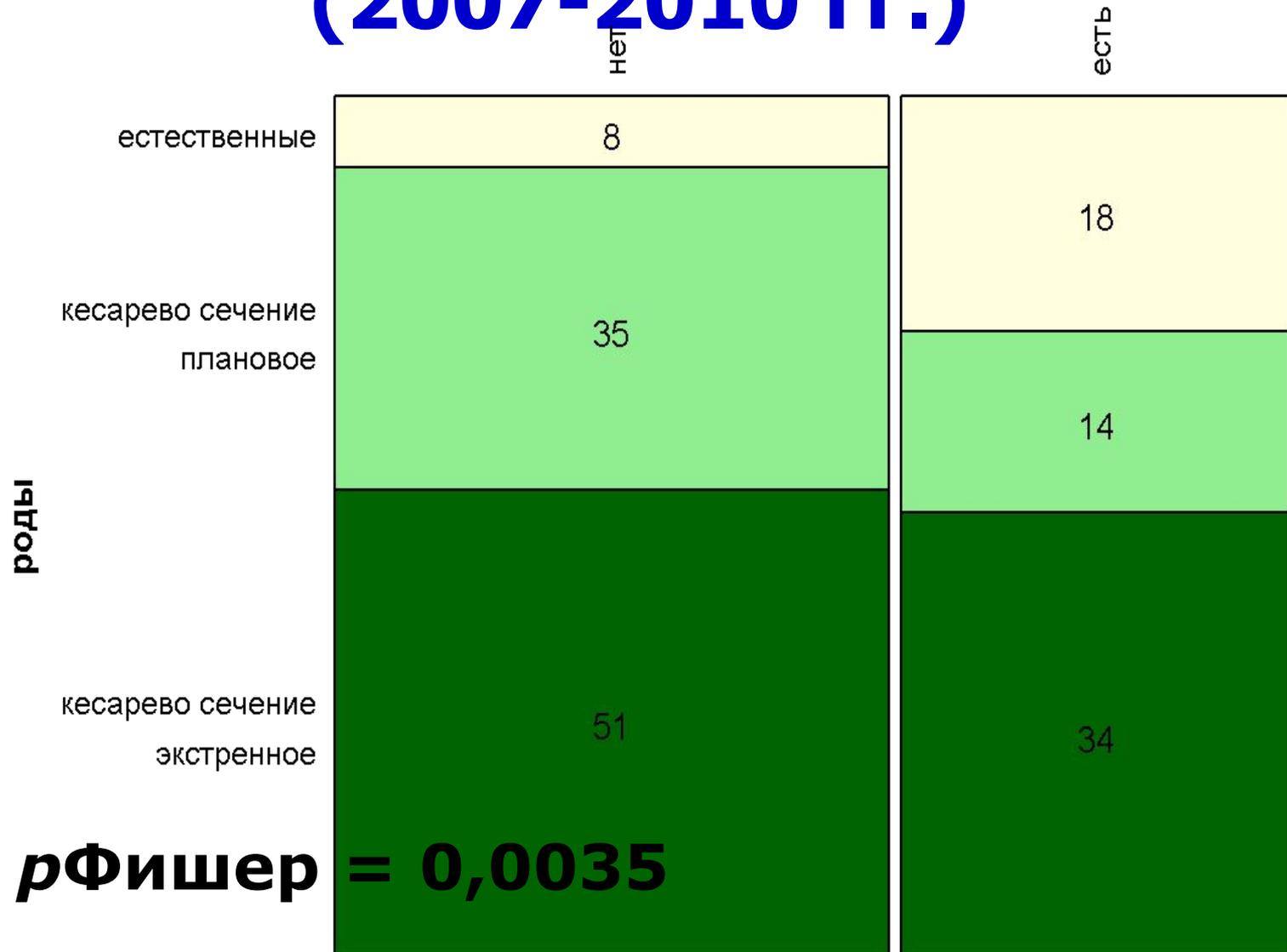
Масса тела детей с БЛД

Гестационный возраст

Частота развития БЛД (2007-2010 гг.)



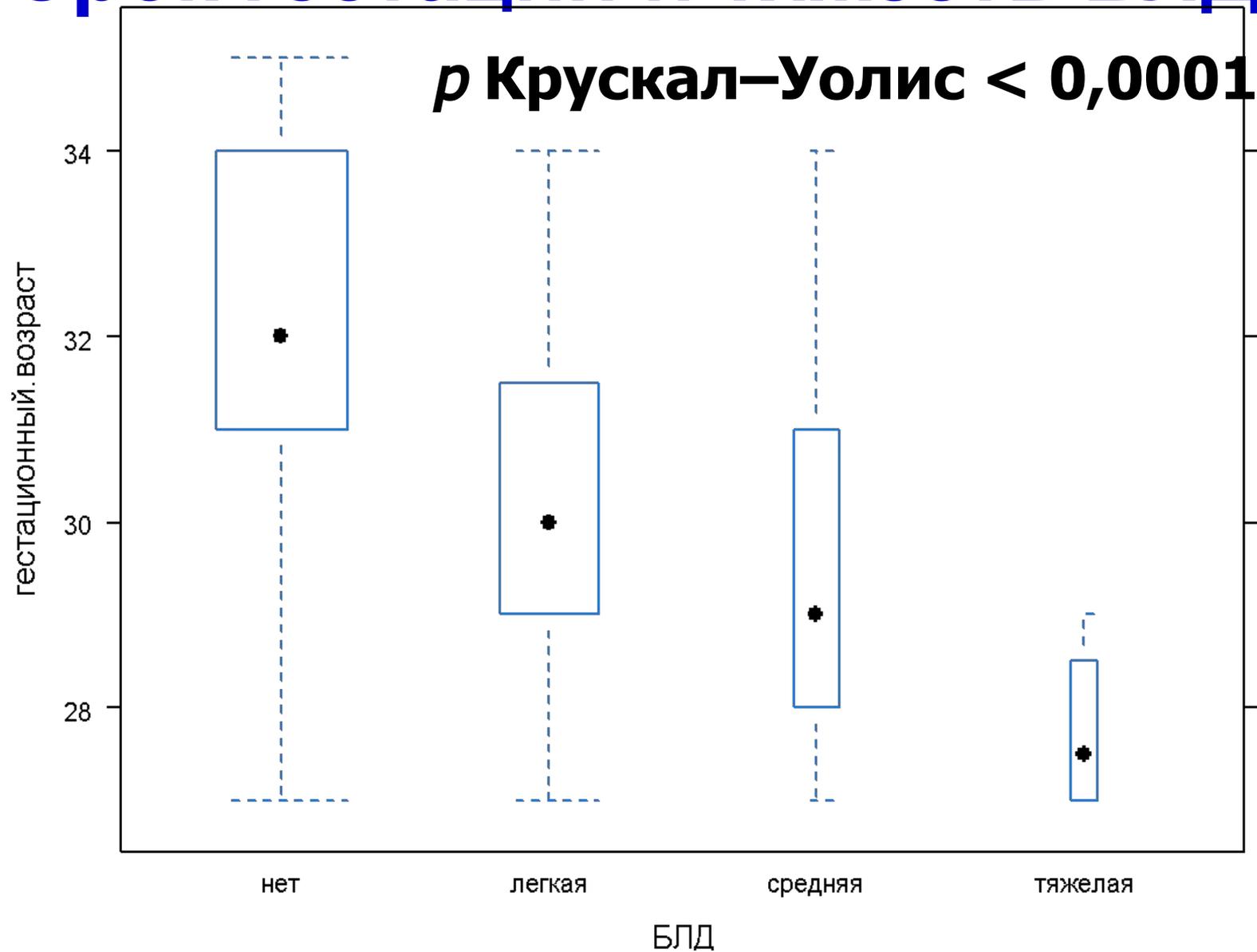
Частота развития БЛД (2007-2010 гг.)



Тяжесть БЛД

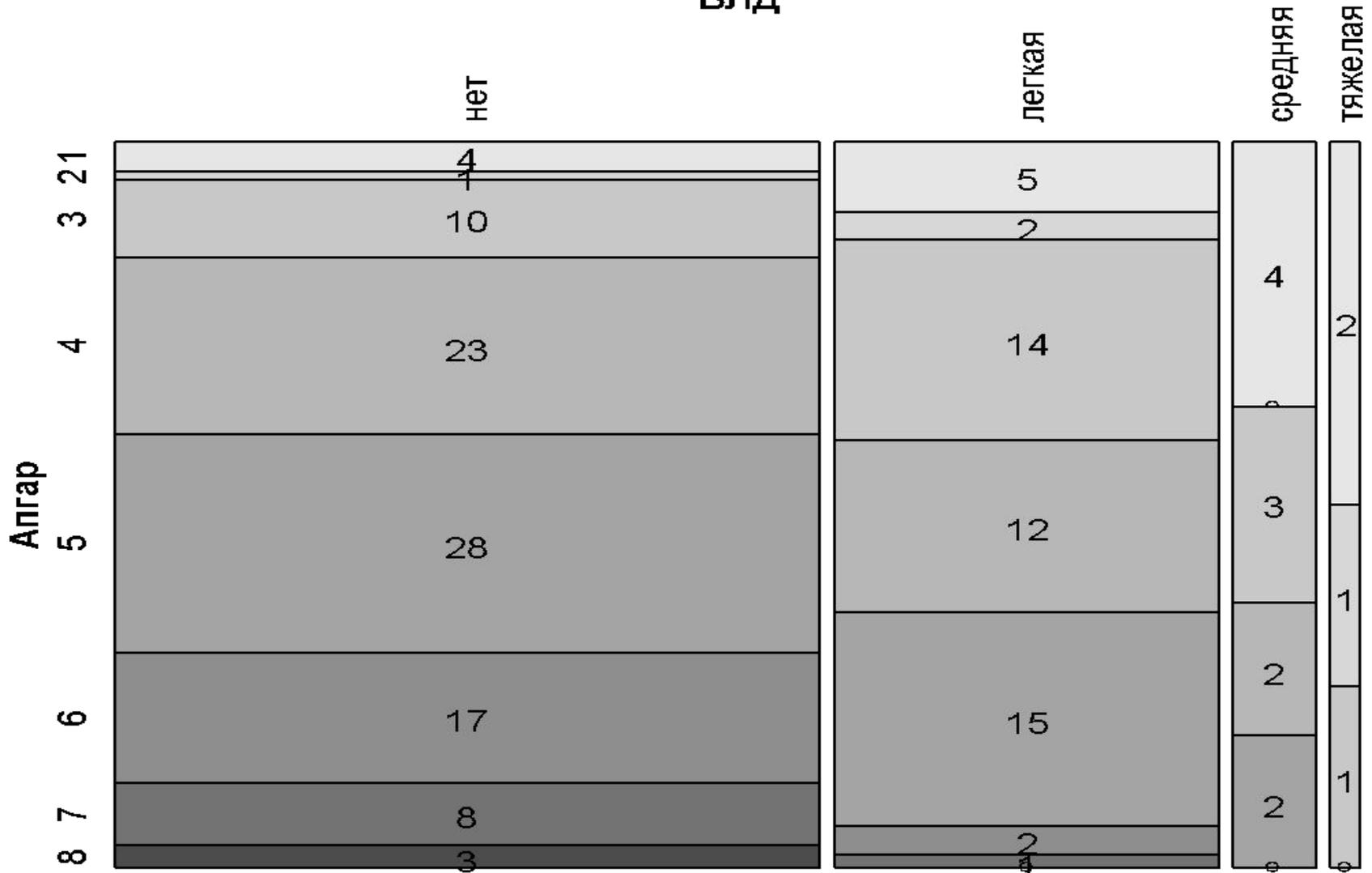
Год	2007	2010	2007	2010
Без БЛД	28	66	41.2%	71.7%
Легкая БЛД	28	23	41.2%	25.0%
Средне-тяжелая БЛД	8	3	11.8%	3.3%
Тяжелая БЛД	4	0	5.9%	0.0%

Срок гестации и тяжесть БЛД



Асфиксия и тяжесть БЛД

БЛД



Асфиксия и тяжесть БЛД

- **Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни оказала статистически значимое влияние на развитие и тяжесть БЛД ($p_{\text{Фишер}} = 0,0025, p_{\text{ЛЛАТ}} < 0,0001$)**

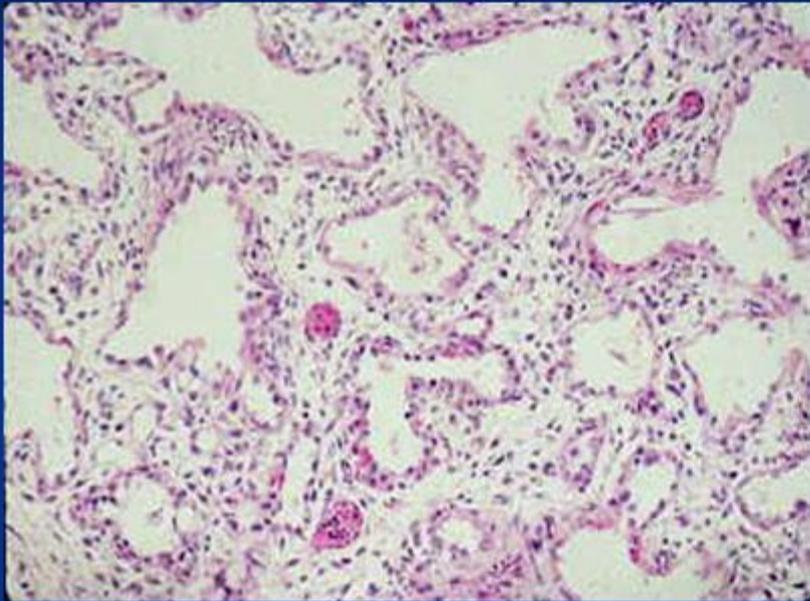
Рутинное использование препаратов сурфактанта, совершенствование перинатальных технологий дали свои положительные результаты - за последнее десятилетие тяжесть течения БЛД претерпела заметные изменения в сторону более легких («мягких») форм.

В литературе появился термин «новая БЛД».

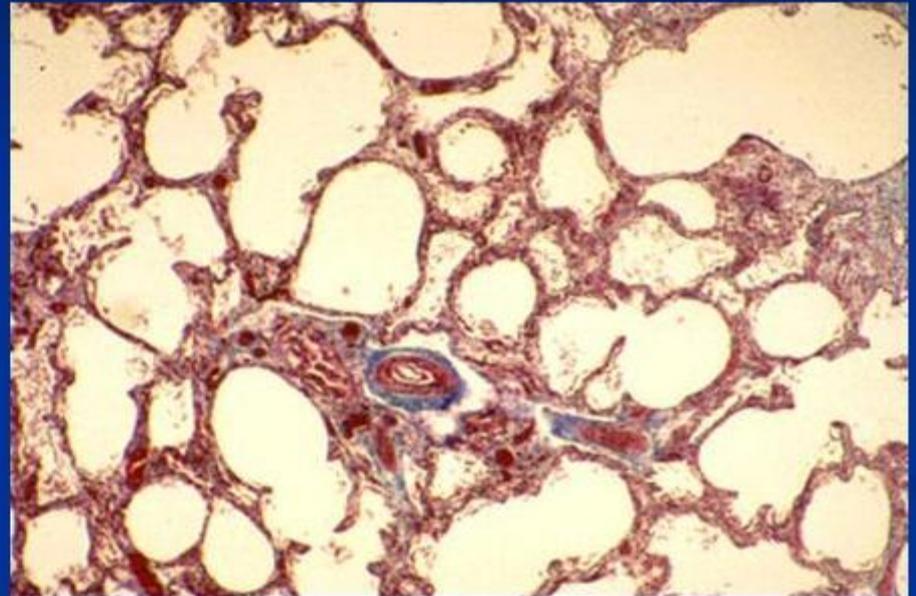
«Новая БЛД»

- **Меньше выражен фиброз**
- **Задержка формирования альвеол и микроциркуляторного русла**
- **«Крупные» альвеолы – разрушены межальвеолярные перегородки**

Гистология БЛД



Классическая БЛД
интерстициальный отек
фиброз
перерастянутые альвеолы



Новая БЛД
после терапии сурфактантом
мало фиброза
задержка альвеоляризации и
микрососудистого развития
большие альвеолы [Husain AN 1998]





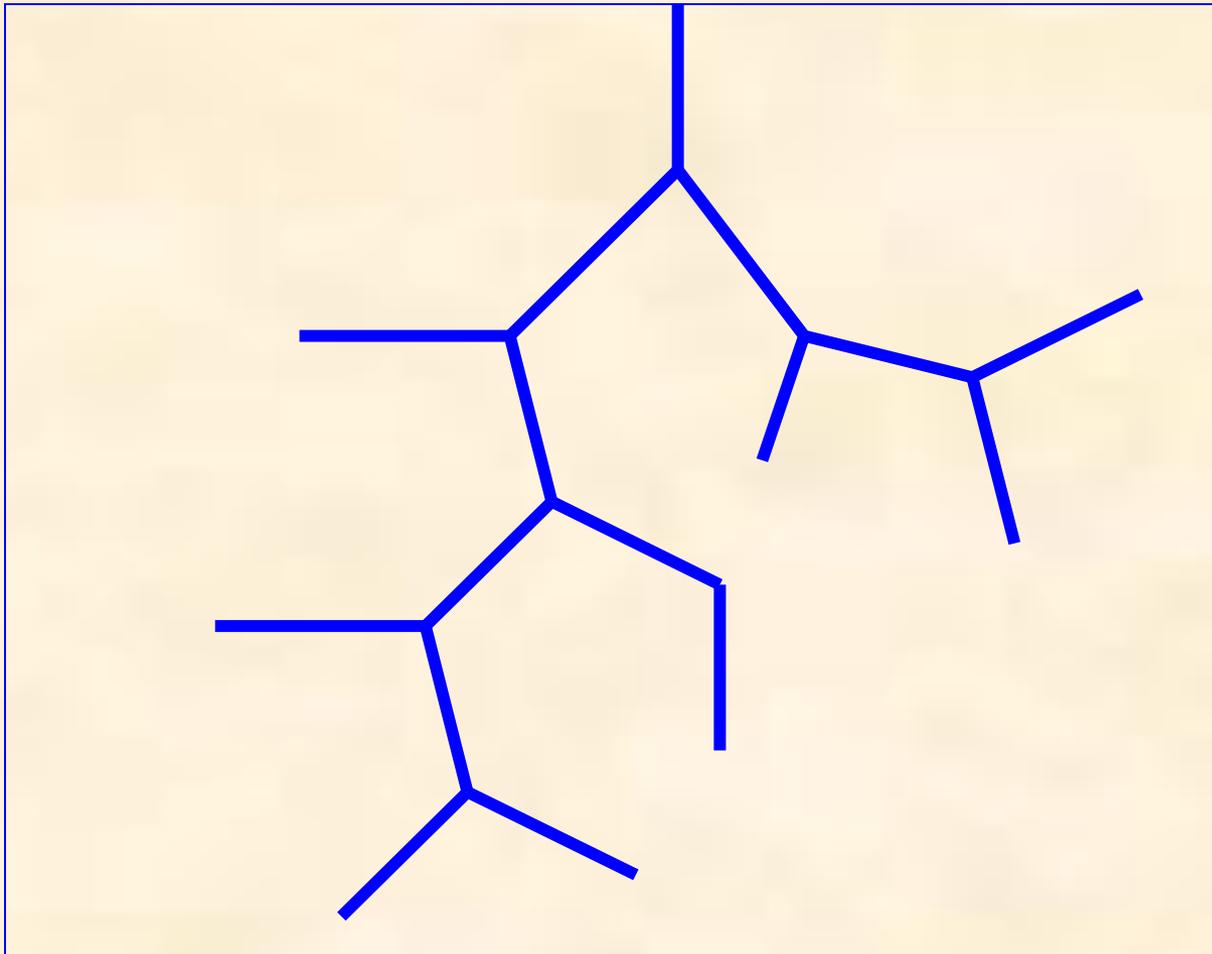
Этиология БЛД

основные факторы:

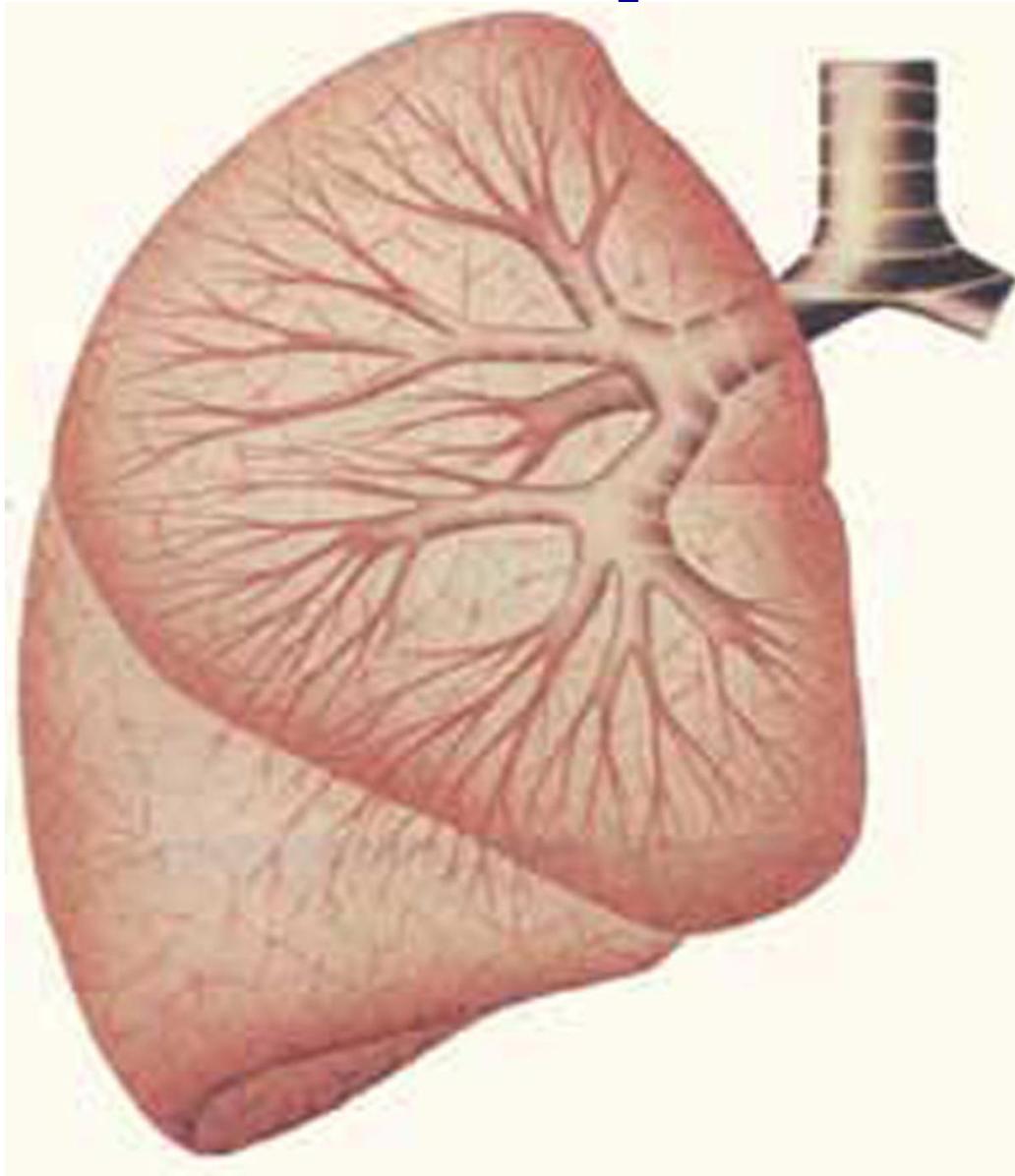
- * **Кислород в высоких концентрациях**
- * **Высокое «пиковое» давление при ИВЛ**
- * **Волюмотравма**

В 1984 году Аскерман продемонстрировал, что разрыв альвеолярных и бронхиолярных протоков приводят к интерстициальной эмфиземе, которая значительно увеличивает риск развития БЛД.

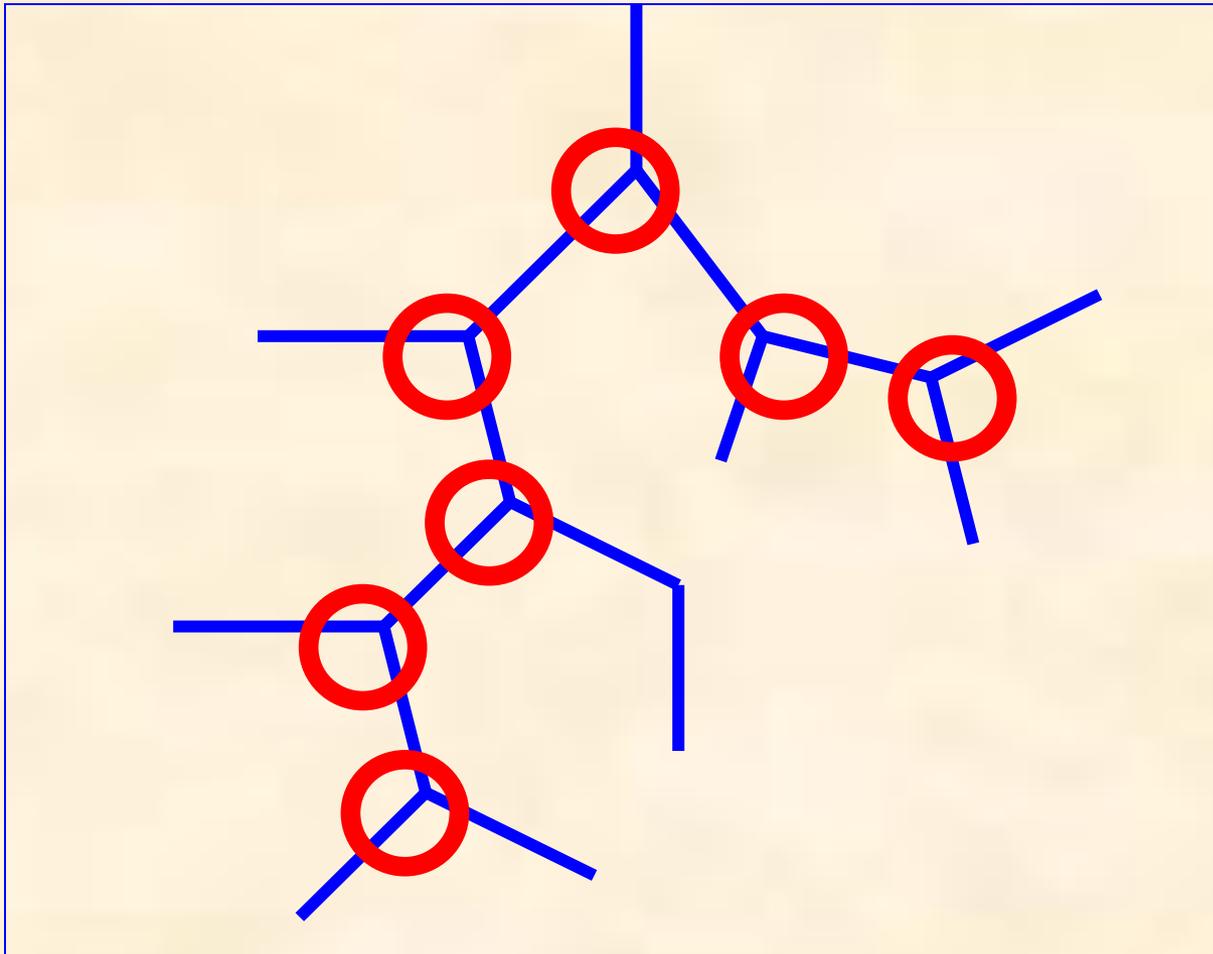
Волюмотравма



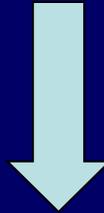
Волюмотравма



Волюмотравма



Повреждение



Воспаление



Репарация

Этиология БЛД

дополнительные факторы:

- Незрелость легких
- Отек легочной ткани (СОАП, инфузия)
- Дефицит факторов антиоксидантной защиты:
 - ~ ферментов
 - ~ ВИТАМИНОВ

Развитие легких плода

На 3-8 неделях гестационного развития появляется выпячивание первичной кишки, внедряющееся в мезодерму. Сложное взаимодействие между эпителиальными клетками и мезенхимой приводит к формированию бронхиальных путей. К 16 неделям гестационного развития формируются бронхи 20-24 порядка.

Развитие легких плода

Далее идет формирование терминальных бронхиол, из которых развиваются ацинусы, представляющие собой газообменные структуры легких. В конечном итоге каждый ацинус состоит из 3-4 респираторных бронхиол, альвеолярных протоков, альвеолярных сакул и альвеол.

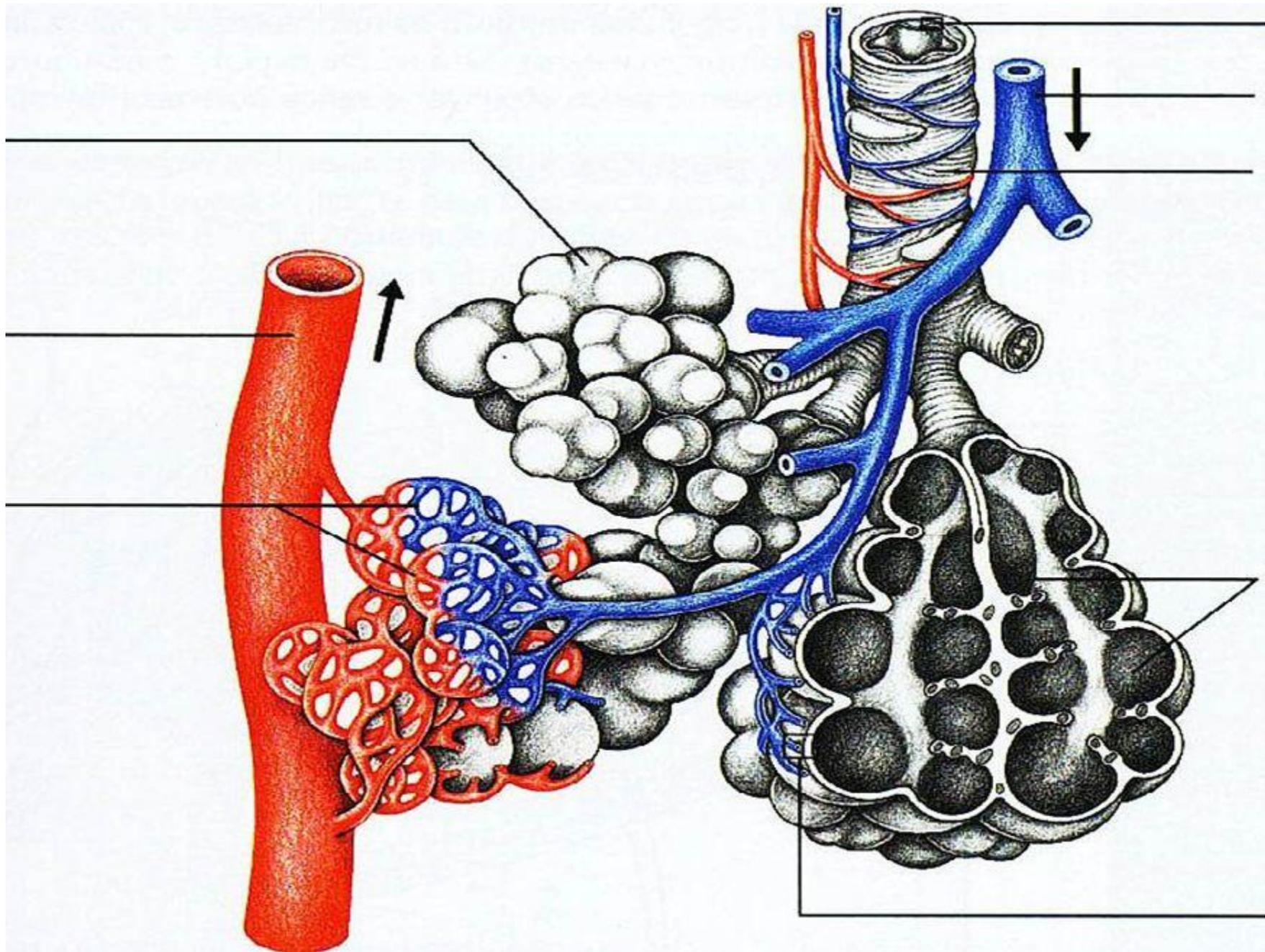
Изначально будущие ацинусы выстланы кубическим эпителием.

Развитие легких плода

К 20 неделям гестационного развития начинают обнаруживаться гранулярные пневмоциты – Альвеоциты II – будущие продуценты сурфактанта.

Альвеоциты I типа, участвующие в газообмене, обнаруживаются к 24 неделям гестации.

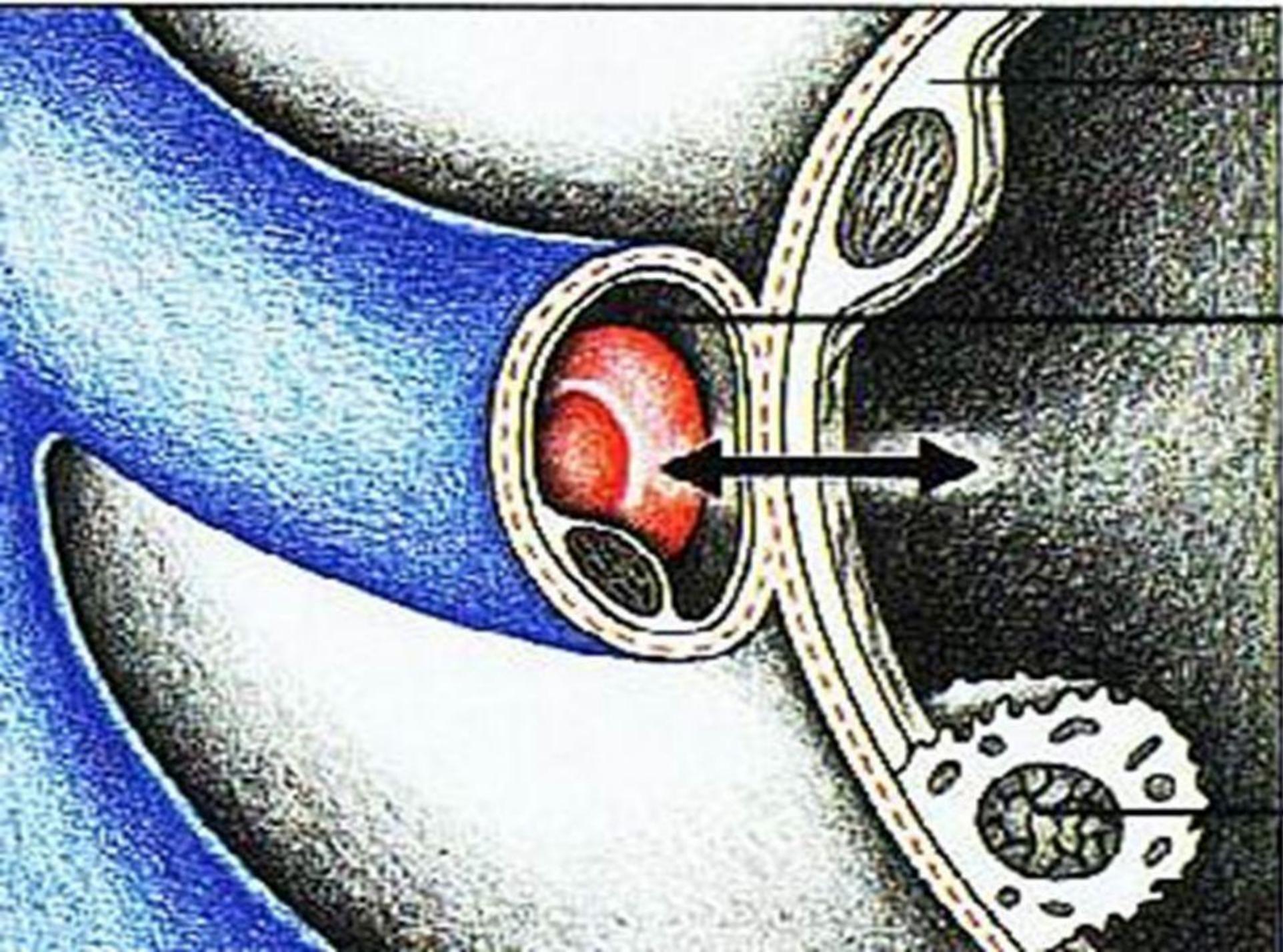
Параллельно идет развитие газообменных капилляров легких.



Развитие легких плода

К 19-20 неделям внутриутробного развития происходит контакт мембран альвеол и капилляров, что является основой постнатальной жизнеспособности ребенка.

До 23-24 недель гестации альвеолярно-капиллярный барьер не совершенен и не способен обеспечить внематочное выживание преждевременно рожденного ребенка!!!

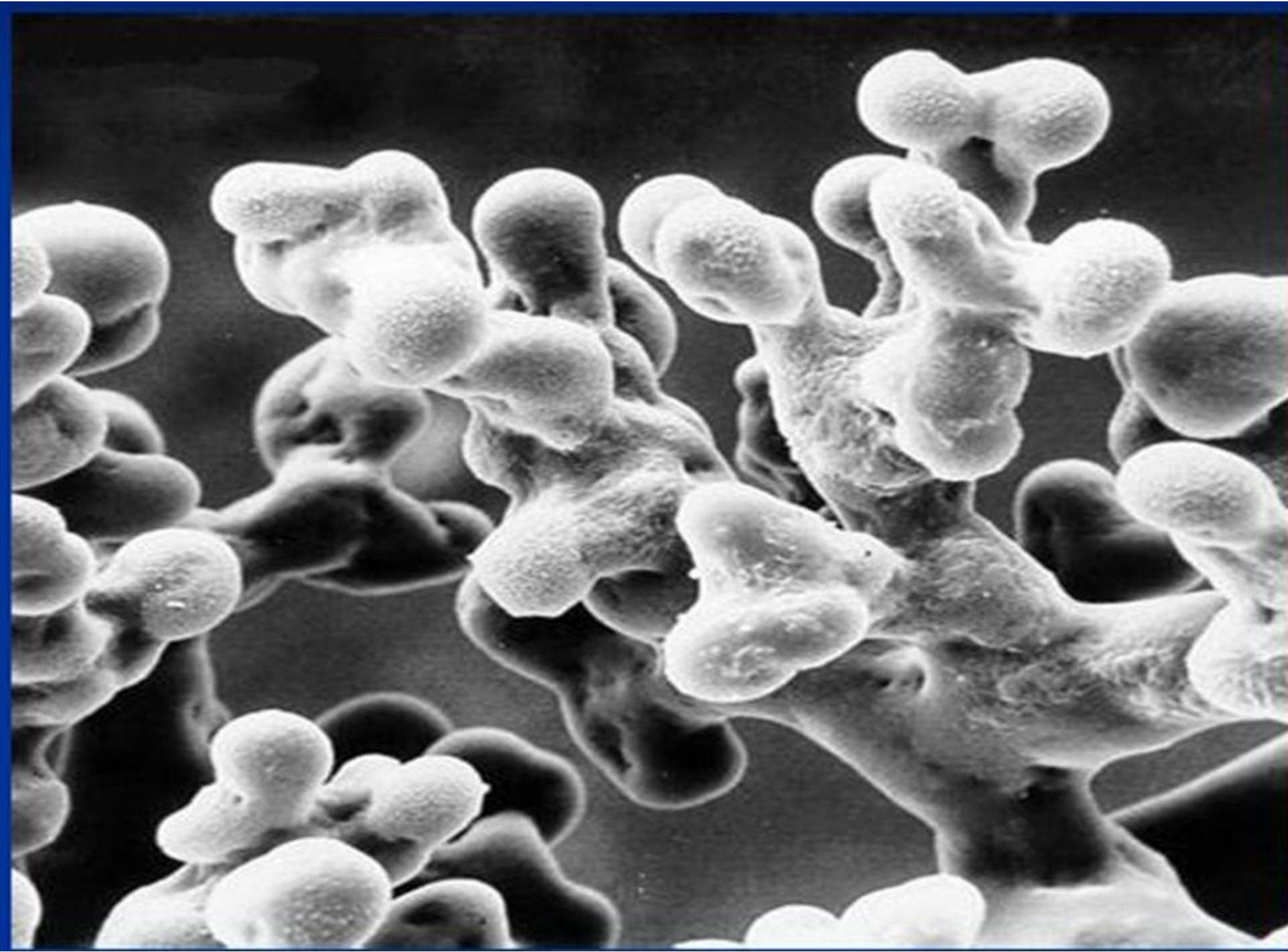


Развитие легких плода

Формирование примитивных альвеол происходит примерно к 28 неделям гестационного развития.

К рождению в срок у новорожденного сформировано примерно 50 миллионов альвеол. После рождения формирование альвеол продолжается, и количество их достигает 300 миллионов (как у взрослых).

Основной период формирования альвеол длится с 36 недель гестации до 18 месяцев постнатального возраста. При этом его пик приходится на 5-6 месяцы жизни (считая от срочных родов).



Фетальное развитие легких зависит от гормонального статуса.

Кортикостероиды ускоряют структурное созревание легких и продукцию сурфактанта.

Гормоны щитовидной железы также способны ускорять созревание легких, но эти гормоны не проникают через плацентарный барьер.

Способностью проникать через плацентарный барьер обладает **тиротропин-релизинг гормон** (тиреолиберин), который потенцирует действие кортикостероидов на созревание легких.

Газообмен плода и новорожденного

Внутриутробно сатурация гемоглобина ниже и составляет примерно 80% в пупочной вене.

Доставка кислорода к тканям плода значительно ниже, чем у новорожденного и составляет 22 мл/кг/мин против 60 мл/кг/мин у новорожденного.

В значительной степени это обусловлено тем, что 30% суммарного сердечного выброса плода идет к плаценте.

Газообмен плода и новорожденного

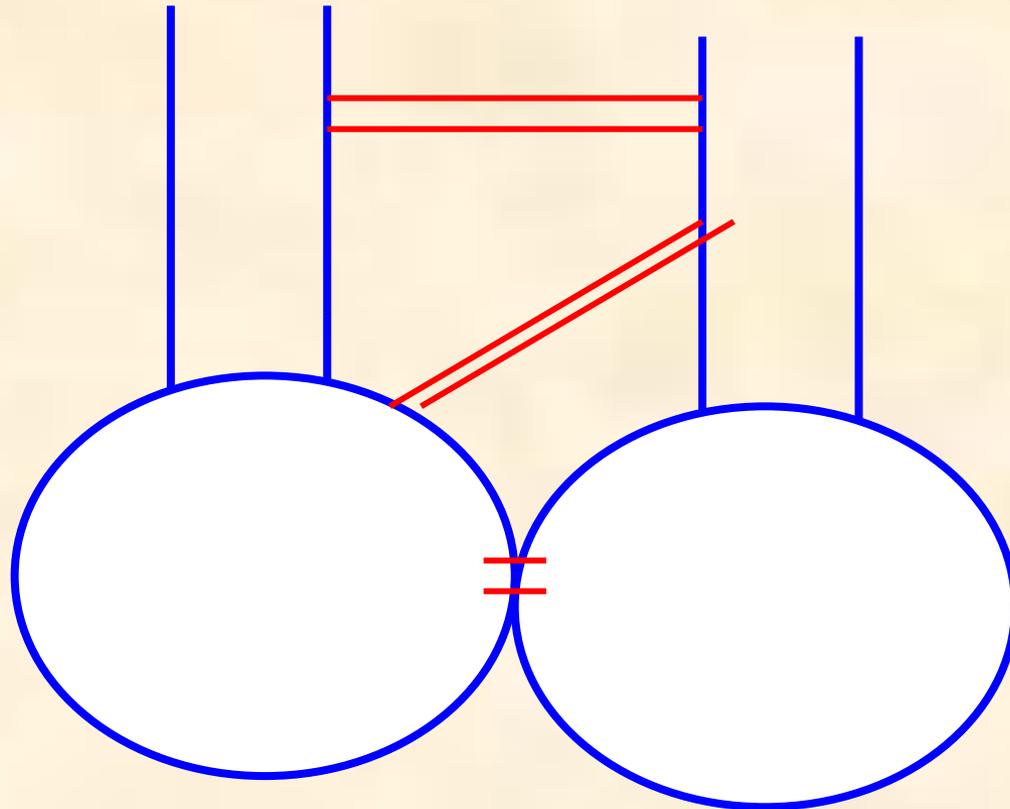
Плод потребляет 7 мл/кг/мин кислорода, в то время как новорожденному ребенку необходимо 18 мл/кг/мин.

Плод не нуждается в термогенезе, поскольку находится в полости матки. Кроме того, работа дыхания рожденного ребенка требует энергии и обуславливает 30% общего потребления кислорода.

Анатомическая особенность легких плода и новорожденного

Легкие взрослого человека имеют анатомические сообщения, позволяющие воздуху попадать в участки легких дистальнее места обструкции. Описаны три типа сообщений: межальвеолярные, бронхилолальвеолярные и между бронхиолами.

Анатомическая особенность легких плода и новорожденного



Анатомическая особенность легких плода и новорожденного

**Таких коммуникаций не
обнаруживается у детей раннего
возраста.**

**Отсутствие путей для
коллатеральной вентиляции у
новорожденного обуславливает
повышенный риск ателектазов или
эмфиземы, а также нарушений
вентиляционно-перфузионных
соотношений**

токсические эффекты кислорода

Основными активными формами кислорода являются супероксидный анион ($O_2^{\cdot -}$), пероксид водорода (H_2O_2), липидный пероксид ($LOOH^{\cdot}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), а также радикал оксида азота (NO^{\cdot}) и еще одно более крупное соединение – феноксил-радикал ($C_6H_5O^{\cdot}$).

Свободные радикалы могут реагировать между собой. Образующиеся молекулы могут трансформировать другие молекулы в токсичные продукты.

Антиоксидантный комплекс:

Бренд:

Витаминный комплекс:

А, Е, С?

Пример:

Эритроцит живет в среднем 120 дней

Человек весит 80 кг.

ОЦК около 5 литров.

Гематокрит 40%.

Следовательно эритроцитов 2 кг.

Возраст 50 лет.

**За 1 год меняется 3 генерации
эритроцитов**

Пример

**50 лет x 2кг x 3 генерации эритроцитов
= 300 кг.!**

«Кладбище эритроцитов» - селезенка.

Каких она должна быть размеров?

Зачем-то это надо?

токсические эффекты кислорода

Дефицит антиоксидантных систем и повышенная продукция активных форм кислорода представляют серьезную проблему для плода и новорожденного, поскольку быстро растущие структуры высоко чувствительны к оксидантному стрессу, что может приводить к серьезным тканевым нарушениям. Антиоксидантный потенциал плода значительно ниже такового у старших детей и взрослых.

«Генетическая» предрасположенность к развитию БЛД.



Расовая принадлежность – белая раса;



Мужской пол;



**Генетически детерминированный
дефицит, дефект протеинов В, С, А
сурфактанта;**



**Большая частота бронхиальной астмы и
хронических неспецифических
заболеваний легких среди родственников
больного БЛД;**



Эволюция взглядов на этиологию БЛД

Для «новой» БЛД характерно диффузное снижение развития альвеол, в то время как повреждение воздухоносных путей, фиброз и воспаление выражены в меньшей степени. Эта форма БЛД описывается как нарушение развития легких мультифакториального характера.

Эволюция взглядов на этиологию БЛД

**БЛД является следствием
дисбаланса провоспалительных и
противовоспалительных факторов с
преобладанием первых**

Mosca, F. BPD: old and new problems / F. Mosca, M. Colnaghi, M. Fumagalli // J. Matern. Fetal Neonatal Med.- 2011.- Vol. 24, № 10, Suppl. 1.- P. 80-82.

Эволюция взглядов на этиологию БЛД

Выраженный недостаток противовоспалительных медиаторов у недоношенных детей сопровождается быстро нарастающим и не достаточно контролируемым каскадом провоспалительных агентов, повреждающим легкие.

Этот дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, характерный для периода новорожденности, провоцируется и усугубляется внутриутробными и постнатальными инфекциями, вентилятор-индуцированной травмой, оксидативным стрессом, отеком легких.

Эволюция взглядов на этиологию БЛД

Этиология «новой» БЛД заключается именно в активации медиаторов воспаления, которые приводят к нарушению альвеоляризации и васкулогенеза

D'Angio, C.T. The role of vascular growth factors in hyperoxia-induced injury to the developing lung / C.T. D'Angio, W.M. Maniscalco // Frontiers in Bioscience.- 2002.- Vol. 7.- P. 1609-1623.

«Новая» БЛД расценивается как результат аномального роста и развития легких в постнатальном периоде.

Морфологические изменения в легких при БЛД (W.Northway).

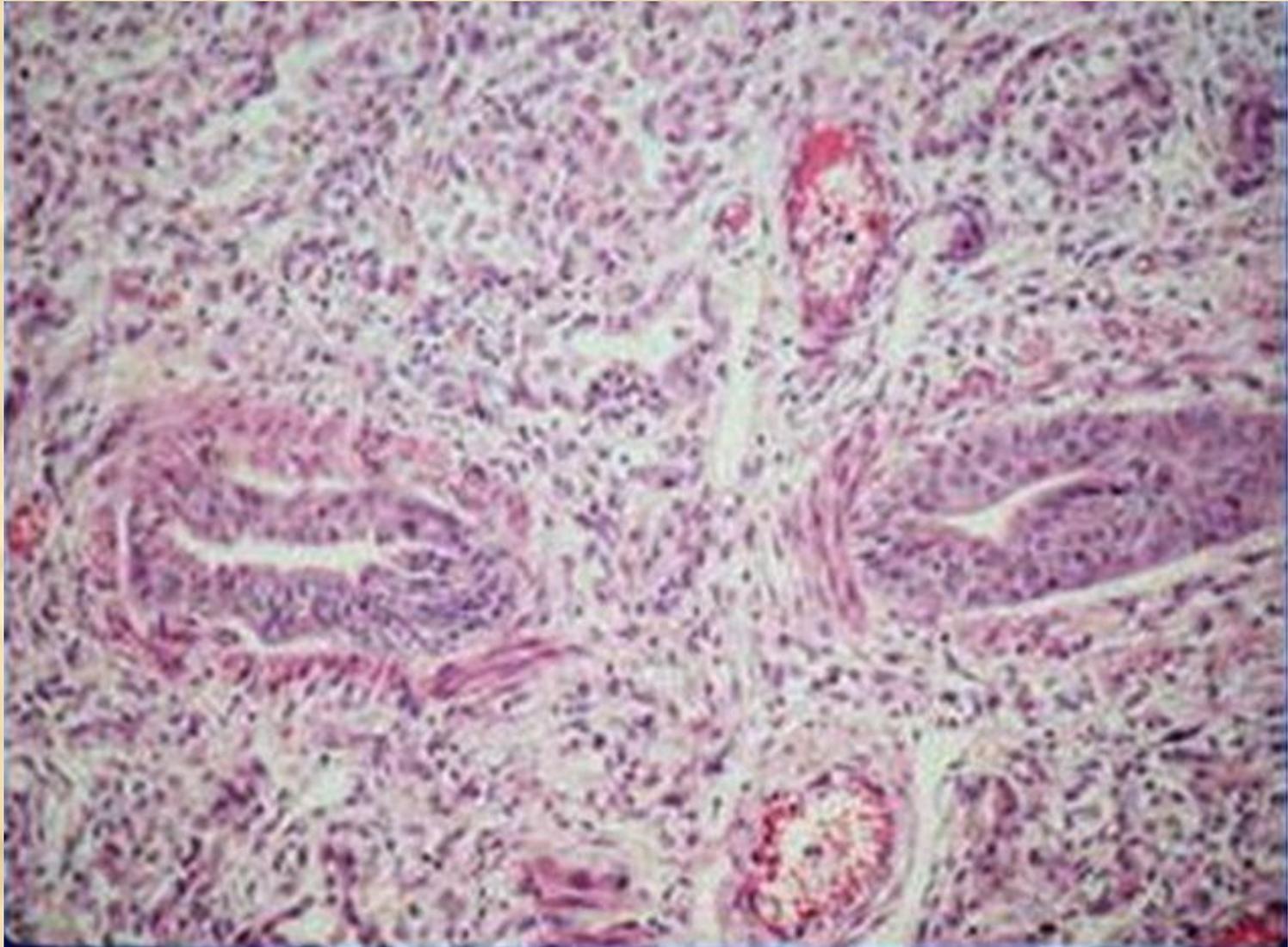
- 1-я стадия (1-3 дни жизни) – выраженный интерстициальный и альвеолярный отек легких с «гиалиновыми мембранами», ателектазами и некрозами эндотелия бронхиол (“milk” lung).**
- 2-я стадия (4-10 дни жизни) – ателектазы становятся более распространенными и чередуются с участками эмфиземы, распространяются участки некрозов, некротические массы заполняют воздухоносные пути. Рентгенографически – легочные поля затемнены, интерстициальная эмфизема.**

Морфологические изменения в легких при БЛД.

3-я стадия (11-30 дни жизни) – распространенная метаплазия и гиперплазия эпителия бронхов и бронхиол, участки эмфиземы, окруженные зонами ателектазов, массивный интерстициальный отек. Рентгенологически – зоны ателектазов, появление «псевдокист».

4-я стадия (второй месяц жизни) – массивный фиброз легких с деструкцией альвеол и стенок воздухоносных путей с метаплазией эпителия, гипертрофия мышечного слоя бронхиол, артериол и венул. Рентгенографически – массивный фиброз легких с отеком и зонами воспалений, уплотнений.

гипертрофия мышечного слоя бронхиол, артериол и венул



Диагностические критерии БЛД (Bancalari, 1979)

1. ИВЛ в раннем неонатальном периоде не менее 3 дней.
2. Клинические симптомы хронического респираторного дистресса, сохраняющиеся более 28 дней, включающие в себя тахипноэ, втяжение межреберий и подреберий.
3. Необходимость в подаче O_2 более 28 дней для поддержания PaO_2 более 50 mmHg.
4. Рентгенографически: зоны затемнений в виде полос, тяжей, чередуются с очагами повышенной прозрачности, часто напоминающими большие буллы.

Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation / E. Bancalari [et al.] // J. Pediatr.- 1979.- Vol. 95.- P. 819.

Диагностические критерии БЛД

Avery, Tooley, Sinkin, Cox
предлагали ориентироваться
только на кислородозависимость в
постнатальном возрасте 28 суток.

Диагностические критерии БЛД

В **1988** году **Shennan** предположил, что сохраняющаяся кислородозависимость в **36** **недель постконцептуального возраста** может служить более точным предвестником отдаленных последствий со стороны легких.

Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period / A.T. Shennan [et al.] // Pediatrics.- 1988.- Vol. 82.- P. 527.

Степень тяжести БЛД

National Institute of Child Health and Human Development / national Heart, Lung and Blood Institute / Office of Rare Diseases, **2002 год - классификация БЛД по степени тяжести, предусматривающая деление на легкую, среднетяжелую и тяжелую степени**

Степень тяжести БЛД

Гестационный возраст	< 32 недель	≥ 32 недель
Сроки определения	36-я неделя постконцептуального возраста *	> 28 дней, но < 56 дней постнатального возраста *
	Кислородозависимость не менее 28 суток **	
Легкая степень тяжести БЛД	Дыхание атмосферным воздухом на 36-й неделе постконцептуального возраста *	Дыхание атмосферным воздухом на 56-й день постнатального возраста *
Средняя степень тяжести БЛД	Потребность в $FiO_2 < 0,3$ на 36-й неделе постконцептуального возраста *	Потребность в $FiO_2 < 0,3$ на 56-й день постнатального возраста *
Тяжелая БЛД	Потребность в $FiO_2 \geq 0,3$ и/или респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ) на 36-й неделе постконцептуального возраста *	Потребность в $FiO_2 \geq 0,3$ и/или респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ) на 56-й день постнатального возраста *

* - или при выписке домой, если это происходит раньше.

** - за одни сутки считают кислородотерапию длительностью не менее 12 часов.

Использование новой классификации БЛД польскими учеными продемонстрировало очень высокую частоту её развития среди пациентов, родившихся в сроке гестации до 28 недель. В этой популяции частота БЛД составила 76%, при этом тяжелые и среднетяжелые формы встречались в 18% и 15% соответственно. Частота легких форм БЛД составила 67%.

Woynarowska, M. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates / M. Woynarowska, M. Rutkowska , K. Szamotulska // Med. Wieku Rozwoj.- 2008.- Oct-Dec; 12 (4 Pt 1).- P 933-941.

Диагностические критерии БЛД

Достаточно точными диагностическими критериями БЛД могут служить РКТ и МРТ

Ley-Zaporozhan, J. MR for the evaluation of obstructive pulmonary disease / J. Ley-Zaporozhan, M. Puderbach, H.U. Kauczor // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.- 2008.- Vol. 16, № 2.- P. 291-308.

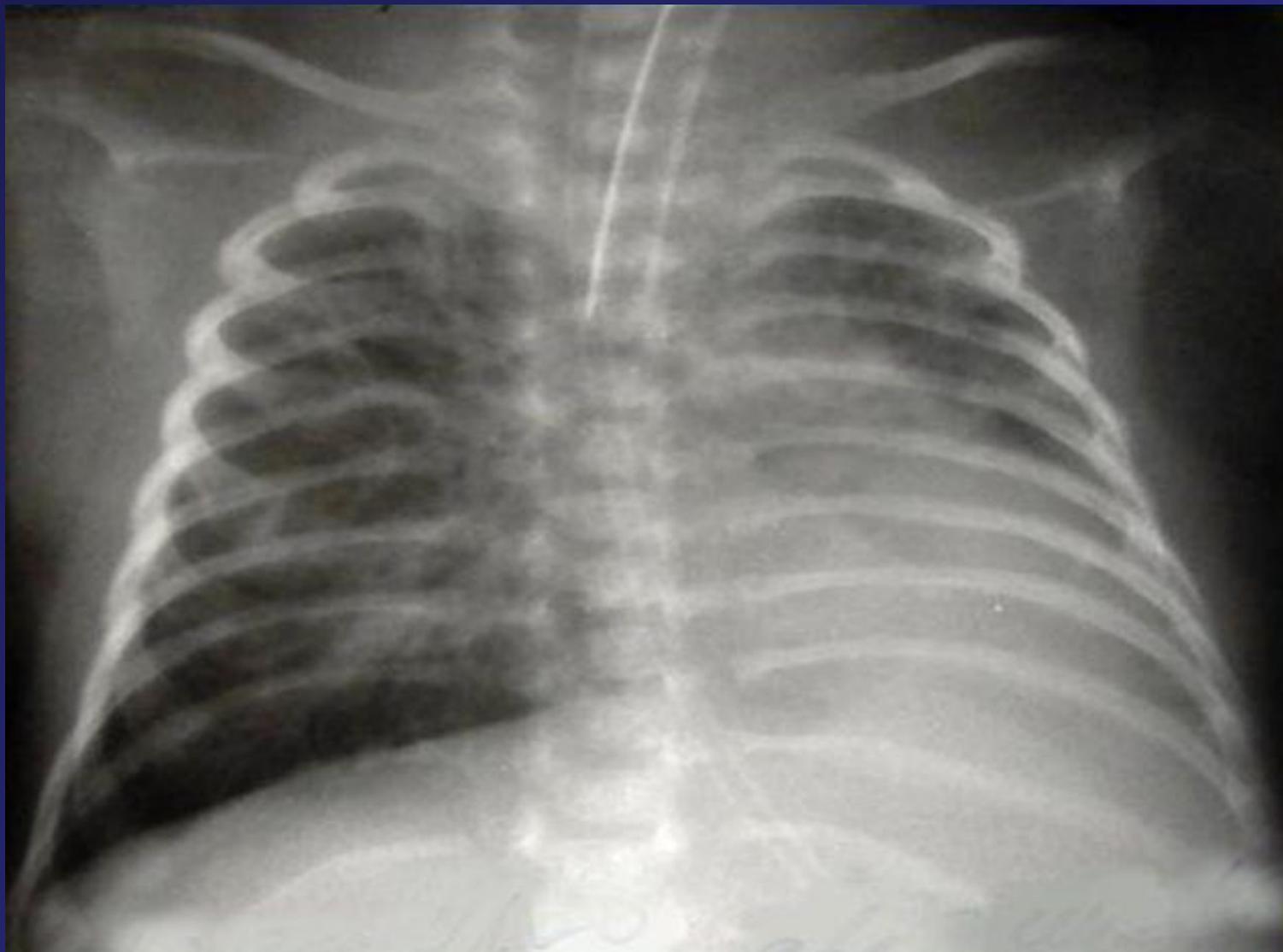
Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth / S.M. Aukland [et al.] // Thorax.- 2009.- Vol. 64, № 5.- P. 405-410.

Диагностические критерии БЛД

Ж.В. Каемпф с коллегами предлагают для оценки функции легких у детей, не требующих ИВЛ или СРАР, проводить измерение транскутанного $p\text{CO}_2$ и Sat O_2 на фоне дыхания атмосферным воздухом в постконцептуальном возрасте 36 недель

PCO_2 and room air saturation values in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / Ж.В. Каемпф [et al.] // J. Perinatol.- 2008.- Vol. 28, № 1.- P. 48-54.

Рентгенографическая картина легких при БЛД



Клиническая картина БЛД

- Тахипноэ
- Бочкообразная грудная клетка
- Повышена работа дыхания
- Втяжение податливых мест грудной клетки (подреберий)
- Симптом «качелей»
- Тахикардия
- Часто - кушингоид



изменения свойств легких недоношенного новорожденного ребенка с РДС в процессе формирования БЛД

	Комплаинс ml/cm H₂O/kg	Резистентность cm H₂O/ ml/sek	Временная константа sek	ФОЕЛ ml/kg
норма	1-2	20-40	0,25	30
РДС		N		
БЛД				

Лабораторная картина БЛД



Гипоксемия ($\downarrow pO_2$)



Гиперкапния ($\uparrow pCO_2$)



Ацидоз:

- Респираторный
- Метаболический (анаэробный гликолиз)
- Смешанный

Не специфична!

Поиск путей предупреждения развития БЛД

Превентивное назначение
кортикостероидов –
дает положительный эффект, но
сопровождается серьезными
побочными реакциями и
последствиями

Поиск путей предупреждения развития БЛД

Большие дозы витамина А,
вводимые внутримышечно -
незначительно снижают частоту
развития БЛД.

Gortner, L. Respiratory disorders in preterm and term neonates: an update on diagnostics and therapy [Electronic resource] / L. Gortner, E. Tutdibi // Z. Geburtshilfe Neonatol.- 2011.- Vol. 215, № 4.- P. 145-151.

Поиск путей предупреждения развития БЛД

Использование метилксантинов -
раннее использование кофеина в
комплексной терапии
недоношенных детей .

Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants / B. Schmidt [et al.] // Neonatology.- 2008.- Vol. 93, № 4.- P. 284-287.

Поиск путей предупреждения развития БЛД

Предпринимаются попытки использования **противовоспалительных лекарств**, в частности, ингибиторов α -1-протеиназы, пентоксифиллина, антиоксидантов (N-ацетилцистеин, супероксиддисмутаза), однако достоверно подтвержденной их эффективности не получено

Thomas, W. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? / W. Thomas, C.P. Speer // Neonatology.- 2008.- Vol. 94, № 3.- P. 150-159.

Профилактика и лечение БЛД

1. Фармакологическое «ускорение» созревания легких.
2. Рациональная этиопатогенетическая терапия РДС.
3. Подбор оптимального уровня респираторной помощи.
4. Корректное поддержание водного баланса и энергетическое обеспечение.
5. Фармакотерапия БЛД.

Факторы, влияющие на созревание легких плода

- Ускоряют созревание легких плода:
глюкокортикоиды,
адренокортикотропный гормон (АКТГ),
тироидные гормоны, героин,
аминофиллин, γ -интерферон, цАМФ,
эпидермальный фактор роста.

Факторы, влияющие на созревание легких плода

- Замедляют созревание легких:
инсулин, барбитураты, пролактин,
тестостерон (мужской пол плода),
гипергликемия.

Пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома

Показания : беременность 24-34 недели, при которой ожидаются преждевременные роды не ранее, чем через 24 часа; беременность более 34 недель с доказанной незрелостью легких.

Абсолютные противопоказания для глюкокортикоидной профилактики: хориоамнионит, язвенная болезнь, туберкулез.

Рациональная этиопатогенетическая терапия РДС

- использование препаратов экзогенного сурфактанта.

Сурфактантная терапия привела к видоизменению БЛД. Это проявляется в меньшей выраженности фиброза, нарушениями роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения

Подбор оптимального уровня респираторной помощи ребенку

раннее начало респираторной помощи позволяет сократить ее длительность, ограничится более мягкими параметрами как по давлению, так и по концентрации кислорода.

pH 7.30-7.40,

pO₂ 50-70 mmHg, pCO₂ 40-45 mmHg

- **NCPPAP;**
- **SIMV;**
- **HFOV**

+ ! Кислородная емкость крови !

Кислородная емкость крови: хватает ли ребенку Hb?



BE



Lact

Помните:

HbF ↔ HbA

НСРАР-назальный способ СДППД



Подбор оптимального уровня респираторной помощи

недоношенный ребенок:

- Inflation +CPAP**
- Сурфактант**
- Дальнейший подбор:
спонтанное дыхание?
CPAP?
ИВЛ?**

INSURE strategy

- **INtubation**
- **SURfactant**
- **Extubation**

**Continuous positive airway pressure and surfactant
/ Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M.
// Neonatology.- 2008.- vol. 93, N 4.- p. 309-315.**

НСРАР-назальный способ СДППД



SIMV



SIMV



Корректное поддержание водного баланса и энергетическое обеспечение.

- ✓ Ограничение жидкости до 90% ЖП
- ✓ 130 – 150 – 180 ккал/кг/сут.

Бронхолегочная дисплазия. Методические
рекомендации / под ред. Н.Н. Володина.- М.: РГМУ,
2010.- 56 с.

Пример:

Ребенок N, 1,5 мес., масса тела 2 кг.

Потребность 150 ккал/кг в сутки, т.е.

300 ккал/сутки

ЖП = 160мл/кг = 320 мл/сутки

Смесь для недоношенных детей –

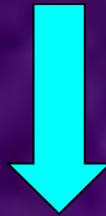
75 ккал/100мл



320 мл смеси содержат только 240 ккал!

Пример:

**Если дать этот калораж (300 ккал/кг/сут)
смесью, то понадобится 400 мл,
т.е. 125% ЖП**



**Как правило, эти пациенты нуждаются в
плановой диуретической терапии**

Фармакологические средства

* Бронходилататоры

* Диуретики

* Кортикостероиды:

- дексаметазон;

- бетаметазон;

- гидрокортизон.

Бронходилляторы

- ◆ Эуфиллин: в/в ДН 6 мг/кг за 5-30 мин.,
ПД 2,5-3,5 мг/кг каждые 12 часов;
per os: 9 мг/кг, далее по 4 мг/кг каждые
12 часов
- ◆ Кленбутерол внутрь 0,8-1,5 мкг/кг
в сут. в 2-3 приема

Бронходилляторы

- ◆ Albuterol + Ipratropium bromide =
Verodual

β-адренергический агонист в комбинации с
антихолинергическим препаратом

1 капля на 1 кг массы тела каждые 6-8 часов

Кофеин

Препарат выбора при лечении апноэ у детей с БЛД.

Применение кофеина позволяет сократить сроки ИВЛ и кислородотерапии, а также частоту развития БЛД

ДН=20 мг/кг, ПД = 5 мг/кг 1 раз в сут.

**Caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt [et al.]
// N. Engl. J. Med.- 2006.- Vol. 354, № 20.- P. 2112-2121.**

Диуретики

- Фуросемид **0.5-3** мг/кг в сутки
- Верошпирон **1-3** мг/кг в сутки
- Хлоротиазид **10-20** мг/кг в сутки

Кортикостероиды

- Воспалению отводится ведущая роль в генезе БЛД
- ГКС способны ограничивать выраженность воспалительной реакции
- Синтетический ГКС дексаметазон многие годы используется для предупреждения развития и лечения БЛД

Early postnatal dexamethasone therapy may lessen lung inflammation in premature infants respiratory distress syndrome on mechanical ventilation / J.Y. Wang [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.*- 1997.- Vol. 23.- P. 193.

Кортикостероиды

Дексаметазон представляет собой сильный стероид длительного действия с исключительно глюкокортикоидной активностью. По силе действия он превосходит гидрокортизон в 25-50 раз. Период его полуэлиминации составляет 36-54 часа. Доказано, что дексаметазон улучшает легочную механику, ускоряет экстубацию и снижает частоту развития БЛД

A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial / J.S. Garland [et al.] // Pediatrics.- 1999.- Vol. 104, № 1.- P. 91-99.

Кортикостероиды – побочные эффекты

Рецепторы к глюкокортикоидам присутствуют практически на всех клетках организма, и их терапевтическое использование как **противовоспалительных веществ** часто сопровождается клинически значимыми **побочными эффектами**, возрастающими при длительном использовании или **высоких дозах**.

Кортикостероиды – побочные эффекты

- нарушения неврологического развития
- нарушение формирования структур легких
- высокая частота перфораций ЖКТ

**National Institute of Child Health and Human Development
Neonatal Research Network. Adverse effects of early
dexamethasone in extremely-low birth-weight infants.
NICHD neonatal research network / A.R. Stark [et al.] // N.
Engl. J. Med.- 2001.- Vol. 344.- P. 95-101.**

Кортикостероиды – побочные эффекты

□ **повышенная частота развития ретинопатии недоношенных**

Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study / T. Smolkin [et al.] // Acta Paediatr.- 2008.- Vol. 97, № 3.- P. 322-326.

Кортикостероиды – побочные эффекты

- Гипергликемия
- Гипертензия
- Гипертрофия миокарда
- Задержка роста ребенка
- Кровотечения из ЖКТ

Кортикостероиды – побочные эффекты

Назначение ГКС должно сопровождаться взвешиванием ожидаемого положительного эффекта и потенциальных осложнений. Ряд авторов рекомендует по-возможности отсрочить начало терапии ближе к месячному возрасту, использовать низкие дозы и короткие курсы

Jobe, A.H. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // Clin. Perinatol.- 2009.- Vol. 36, № 1.- P. 177-188.

Кушингоид



Кортикостероиды

Дексаметазон

Как менялась тактика:

Стартовая доза: 0,5→0,25→0,2→0,1

0,05→0,02 и ↓

мг/кг в сутки в 2 приема

Далее доза ↓ на 10-30 % каждые 3 дня

Кортикостероиды

Старт: 0,2 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Далее: 0,1 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Затем: 0,05 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Весь курс длиться 9 дней
(при его эффективности)

Avery, 2005

Кортикостероиды

вариант 2

Старт: 0,1 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Далее: 0,05 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Затем: 0,025 мг/кг*сут в 2 приема 3 дня

Весь курс длиться 9 дней
(при его эффективности)

Avery, 2005

Кортикостероиды

! Если через 3 дня от начала лечения кортикостероидами положительного эффекта нет – курс резко прекращается!

Кортикостероиды

NeoFAX 2010

- 0,15 мг/кг/сут в 2 приема 3 дня
- 0,1 мг/кг/сут в 2 приема 3 дня
- 0,05 мг/кг/сут в 2 приема 2 дня
- 0,03 мг/кг/сут в 2 приема 2 дня

Кортикостероиды

! Если через 3 дня от начала лечения кортикостероидами положительного эффекта нет – курс резко прекращается!

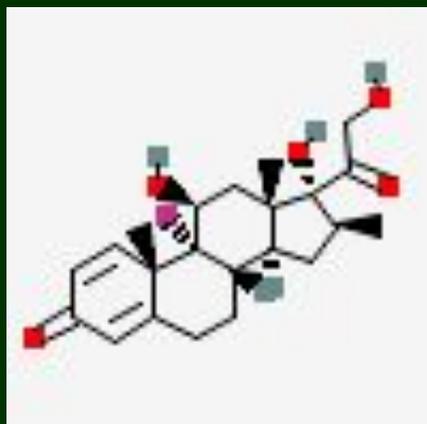
Кортикостероиды – противопоказания

- активный инфекционный процесс с признаками ССВО
- НЭК
- стойкая артериальная гипертензия
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта
- некорректируемая гипергликемия (более 8,6 ммоль/л, а при массе тела менее 2000г – до 7

Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации /
под ред. Н.Н. Володина.- М.: РГМУ, 2010.- 56 с.

Кортикостероиды

Бетаметазон



стереоизомер дексаметазона,
отличающийся лишь ориентацией
метиловой группы в 16 позиции

Бетаметазон

Сравнительный анализ эффективности дексаметазона и бетаметазона при лечении БЛД:

Разницы в длительности ИВЛ и кислородотерапии, индекса оксигенации и частоте успешных экстубаций установлено не было. Из преимуществ бетаметазона отмечено лишь **меньшая частота гипергликемических реакций и задержки в прибавке массы тела**

Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study / M. DeCastro [et al.] // J. Perinatol.- 2009.- Vol. 29, № 4.- P. 297-304.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Гидрокортизон в равной степени обладает глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью. Период его полуэлиминации значительно меньше и составляет около 8 часов.

Для недоношенных новорожденных характерна недостаточность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что предопределяет обоснованность использования гидрокортизона

Watterberg, K.L. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia / K.L. Watterberg, S.M. Scott // Pediatrics.- 1995.- Vol. 95, № 1.- P. 120-125.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Гидрокортизон рассматривается хорошей альтернативой дексаметазону. Ряд исследований продемонстрировал снижение летальности, в т.ч. среди детей с ВУИ, и улучшение выживаемости без БЛД

Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial / F. Bonsante [et al.] // Neonatology.- 2007.- Vol. 91, № 4.- P. 217-221.

Peltoniemi, O. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants / O. Peltoniemi // J. Pediatr.- 2005.- Vol. 146, № 5.- P. 632-637.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Анализ неврологического статуса детей, получавших гидрокортизон, проведенный в 18 и 22 месяца скорригированного возраста, не выявил негативных последствий такой гормонотерапии при сравнении с пациентами, получавшими плацебо

Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants / K.L. Watterberg [et al.] // Pediatrics.- 2007.- Vol. 120, № 1.- P. 40-48.

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low birth-weight infants. NICHD neonatal research network / A.R. Stark [et al.] // N. Engl. J. Med.- 2001.- Vol. 344.- P. 95-101.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Сравнительный анализ эффективности гидрокортизона (5 мг/кг/сут) и дексаметазона (0,5 мг/кг/сут) продемонстрировал одинаковую эффективность в виде редукции кислородозависимости при меньшей выраженности побочных эффектов.

В школьном возрасте дети, получавшие гидрокортизон, не отличались от группы плацебо, в то время как дети, получавшие в неонатальном периоде дексаметазон чаще имели неврологические расстройства и проблемы с обучением

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone / R. Karemaker [et al.] // *Pediatr. Research.*- 2006.- Vol. 60, № 6.- P. 745-750.

Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? / M. van Der Heide-Jalving [et al.] // *Acta Paediatr.*- 2003.- Vol. 92, № 7.- P. 827-835.

Trial of early neonatal hydrocortisone: two-year follow-up / O.M. Peltoniemi [et al.] // *Neonatology.*- 2009.- Vol. 95, № 3.- P. 240-247.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Отдаленные расстройства функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и Т-лимфоцитов были обнаружены у детей, получавших лечение **дексаметазоном**.

У детей, получавших **гидрокортизон**, таких расстройств обнаружено не было

Neonatal hydrocortisone treatment related to H-MRS of the hippocampus and short-term memory at school age in preterm born children / K.J. Rademaker [et al.] // *Pediatr. Research.*- 2006.- Vol. 59, № 2.- P. 309-313.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Гиппокамп является структурой мозга, критически важной для функций изучения, памяти и анализа информации. В нем сосредоточено большое количество рецепторов как к минералокортикоидам, так и к глюкокортикоидам

Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight / E.B. Isaacs [et al.] // *Pediatr. Research.*- 2000.- Vol. 47, № 6.- P. 713-720.

McEwen, B.S. The brain is an important target of adrenal steroid actions: a comparison of synthetic and natural steroids / B.S. McEwen // *Annals of the New York Academy of Sciences.*- 1997.- Vol. 823.- P. 201-213.

Кортикостероиды

Гидрокортизон

Гидрокортизон идентичен нативному кортизолу и связывается с обоими типами рецепторов.

Дексаметазон связывается только с глюкокортикоидными рецепторами. У лабораторных животных это приводит к дегенеративным изменениям и некрозу нейронов гиппокампа. У новорожденных детей терапия дексаметазоном также приводит к снижению объема гиппокампа

Effects of neonatal corticosteroid treatment on hippocampal synaptic function / C.C. Huang [et al.] // Pediatric Research.- 2007.- Vol. 62, № 3.- P. 267-270.

Ингаляционные кортикостероиды

Использование ингаляционных кортикостероидов у новорожденных призвано минимизировать системное их действие, но оказалось не столь успешным, как, например, у более старших пациентов с бронхиальной астмой. Кроме того, оно сопряжено с рядом технических трудностей.

Ингаляционные кортикостероиды

Аэрозольные формы глюкокортикоидов (**будесонид, флутиконазон, беклометазон**) в ряде исследований не привели к снижению частоты развития БЛД, однако улучшали газообмен и R-картину легких

Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia / C.H. Cole [et al.] // N. Eng. J. Med.- 1999.- vol. 340, № 13.- P. 1005-1010.

Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia / M.A. Dugas [et al.] // Pediatrics.- 2005.- Vol. 115, № 5.- P. 566-572.

Ингаляционные кортикостероиды

В экспериментах на лабораторных животных, моделирующих интубированного новорожденного ребенка, было продемонстрировано, что легких достигает всего лишь 1-2% препарата

Evaluation of techniques for delivery of steroids to lungs of neonates using a rabbit model / C. O'Callaghan [et al.] // Arch. Dis. Child.- 1992.- Vol. 67, № 1.- P. 20-24.

Ингаляционные кортикостероиды

Систематизированный обзор базы данных Cochrane констатирует отсутствие доказательств того, что ингаляционные кортикостероиды предотвращают развитие БЛД или сокращают длительность ИВЛ и оксигенотерапии

Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(4):p. CD002057.

Ингаляционные кортикостероиды

Исследования ингаляций беклометазона и флунизолида как способа предупреждения развития БЛД в большом рандомизированном контролируемом исследовании (253 ребенка с гестационным возрастом менее 33 недель и массой тела при рождении менее 1250 г) не выявило преимуществ этих гормонов по сравнению с плацебо в части предупреждения развития БЛД.

Arnon, S. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: a preliminary report / S. Arnon, J. Grigg, M. Silverman // *Pediatr. Pulmonol.*- 1996.- Vol. 21, № 4.- P. 231-235.

Кортикостероиды - перспективы

С целью улучшения местного действия кортикостероидов предпринимаются попытки использовать препараты сурфактанта в качестве своего рода проводника, призванного обеспечить доставку гормонов в дистальные отделы респираторного тракта. Однако ограниченность исследований не позволяет в данное время сделать однозначные выводы о перспективах такой технологии.

Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study / T.F. Yeh [et al.] // Pediatrics.- 2008.- Vol. 121, № 5.- P. 1310-1318.

Борьба с инфекцией

- *Ureoplasma ureolyticum*
- *Mycoplasma*

! Сочетание макролидов с эуфиллином увеличивает риск его токсичности:

- Тахикардия
- Тремор
- Рвота
- Судороги

Борьба с инфекцией

- *Ureoplasma ureolyticum*
- *Mycoplasma*
- Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection

Американская Академия Педиатрии предписывает введение РСВ-иммуноглобулина всем выписанным детям с БЛД для сезонной профилактики с ноября по март



Борьба с РСВ-инфекцией

Препарат **Паливизумаб** –
моноклональные антитела против
РСВ инфекции

Паливизумаб вводится в дозе **15 мг/кг**
внутримышечно 1 раз в месяц в
течении периода октябрь-февраль

Профилактическое назначение паливизумаба приводит к снижению частоты возникновения РС-инфекции у недоношенных новорожденных, относящихся к группе высокого риска развития данного заболевания.

Lacaze-Masmonteil T., Truffert P., Pinguier D., Daoud P., Goldfarb G., Vicaud E. et al.

Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants.

Arch Dis Child 2004; 89: 562-7



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ