

**Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова,
К.В. Савостьянов, А.А. Пушкин**

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Учебное пособие

**Москва
Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы
2024**

УДК 616.23/.24-053.2(075.8)
ББК 57.334.12я73
Б88

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации *Е.В. Бойцова*;
доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Е.Б. Павлинова

Авторы:

Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков

Б88 **Бронхолегочная дисплазия** : учебное пособие /
Д. Ю. Овсянников, И. В. Давыдова, К. В. Савостьянов,
А. А. Пушков. – Москва : РУДН, 2024. – 89 с. : ил.

Пособие содержит современные сведения о диагностических критериях, эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, генетике, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике, лечении, профилактике и исходах бронхолегочной дисплазии у детей. Отдельно рассмотрено осложнение бронхолегочной дисплазии – легочная гипертензия. В конце книги представлены контрольные вопросы, ситуационные задачи и тесты для самоконтроля. Издание подготовлено в соответствии с действующими ФГОС ВО: специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия, по специальности 31.08.19 Педиатрия (уровень подготовки кадров высшей квалификации) и рабочими программами по педиатрии.

Предназначено для студентов V–VI курсов, обучающихся по специальностям «Педиатрия», «Лечебное дело», ординаторов, аспирантов, слушателей системы непрерывного медицинского образования, врачей-педиатров, неонатологов, функциональной диагностики, детских кардиологов, рентгенологов.

ISBN 978-5-209-12017-9

© Овсянников Д.Ю., Давыдова И.В.,
Савостьянов К.В., Пушков А.А., 2024
© Оформление. Российский университет
дружбы народов, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Определение, диагностические критерии, классификация, эпидемиология	11
1.1. Определение	11
1.2. Диагностические критерии бронхолегочной дисплазии	11
1.3. Диагностические критерии осложнений бронхолегочной дисплазии	13
1.4. Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести	14
1.5. Эпидемиология	17
Глава 2. Этиология, патогенез, патоморфология, генетика	18
2.1. Этиология	18
2.2. Патогенез и патоморфология	19
2.3. Генетика	21
Глава 3. Клиническая картина и диагностика	26
3.1. Клиническая картина	26
3.2. Лабораторная диагностика	27
3.3. Обзорная рентгенография органов грудной клетки	28
3.4. Компьютерная томография органов грудной клетки	33
3.5. Дифференциальная диагностика	36
3.6. Коморбидность бронхолегочной дисплазии	37

Глава 4. Легочная гипертензия, ассоциированная с бронхолегочной дисплазией	40
4.1. Определения и диагностические критерии	40
4.2. Распространенность и факторы риска	42
4.3. Клиническая картина	43
4.4. Эхокардиографические признаки легочной гипертензии	44
4.5. Эхокардиографический скрининг	47
4.6. Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность	50
Глава 5. Профилактика и терапия	51
5.1. Респираторная терапия	51
5.2. Нутритивная поддержка	53
5.3. Медикаментозная профилактика и терапия	54
5.4. Терапия легочной гипертензии	55
Глава 6. Прогноз, последствия бронхолегочной дисплазии и амбулаторное ведение больных	62
6.1. Прогноз и последствия бронхолегочной дисплазии	62
6.2. Облитерирующий бронхиолит	64
6.3. Бронхиальная астма	65
6.4. Амбулаторное ведение больных	66
Контрольные вопросы	69
Тесты	71
Ситуационные задачи	77
Список использованной и рекомендуемой литературы	83

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
БА – бронхиальная астма
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких
ДЛА – давление в легочной артерии
ДПП – давление в правом предсердии
ЗВУР – задержка внутриутробного роста
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
КТ – компьютерная томография
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛГ-БЛД – легочная гипертензия, ассоциированная с бронхо-легочной дисплазией
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОБ – облитерирующий бронхиолит
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЖ – правый желудочек
ПКВ – постконцептуальный возраст (возраст, суммирующий срок гестации в неделях и срок постнатальной жизни в неделях)
РДС – респираторный дистресс-синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ССАД – системное систолическое артериальное давление
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
цГМФ – циклический гуанилмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид
CPAP (continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях
FiO₂ (inspiratory oxygen fraction) – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
GWAS (genome-wide association studies) – полногеномные исследования ассоциаций
HLA (human leukocyte antigen) – человеческие лейкоцитарные антигены
IgE – иммуноглобулин E
iNO – ингаляционный оксид азота
MAP (mean airway pressure) – среднее давление в дыхательных путях
NCPAP (nasal continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры
NGS (Next-Generation Sequencing) – секвенирование «нового поколения», высокопроизводительное секвенирование
NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) – Национальный институт детского здоровья и развития человека
NT-proBNP – N-терминальная часть (N-terminal fragment) прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP)
PaCO₂ (arterial carbon dioxide tension) – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO₂ (arterial oxygen tension) – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PIP (peak inspiratory pressure) – пиковое давление на вдохе
pH (pondus Hydrogenii) – водородный показатель
PPHNnet (Pediatric Pulmonary Hypertension Network) – сеть педиатрической легочной гипертензии
SpO₂ (peripheral saturation O₂) – периферическая сатурация крови (насыщение гемоглобина кислородом)

ВВЕДЕНИЕ

В неонатологии используется понятие «гестационный возраст», согласно которому всех новорожденных разделяют на доношенных, недоношенных и переношенных. Гестационный возраст – это продолжительность срока беременности, который вычисляют от первого дня последней нормальной менструации и выражают в полных днях или полных неделях. Гестационный возраст недоношенных детей – 23–36 недель, доношенных – 37–41 неделя, переношенных – более 41 недели. Недоношенные составляют в среднем до 6 % от всех новорожденных. Недоношенные дети имеют малую (ниже 2500 грамм) массу тела при рождении. Малая масса тела при рождении подразделяется на низкую (1500–2499 грамм масса), очень низкую (1000–1499 грамм) и экстремально низкую (500–999 грамм).

Недоношенность – одна из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Это связано с высокой стоимостью медицинской помощи преждевременно родившимся детям, их возможной инвалидизацией в последующем. Одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных детей являются респираторные расстройства, включая респираторный дистресс-синдром (РДС), бронхолегочную дисплазию (БЛД), требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и других видов респираторной терапии.

Первое определение и классификация БЛД были даны в декабре 1967 г. молодым врачом-ординатором рентгенологом Стэнфордского университета (США) W. H. Northway с колл. в оригинальном исследовании, представляющим собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших болезнь гиалиновых мембран (РДС новорожденных) и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 часов и

более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу тела при рождении 2200 грамм. До одного месяца выжили 13 детей, до года – 4 ребенка. На основании этих данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового заболевания легких – БЛД, развитие которого он связывал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80–100 % кислорода. Предложенное название «дисплазия» было связано с обнаружением признаков плоскоклеточной метаплазии эпителия нижних дыхательных путей у пациентов в аспирате из интубационной трубки. В настоящее время контингент пациентов, этиологические факторы, патогенез, манифестация заболевания существенно изменились.

В развитых странах БЛД – наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких у детей на первом году жизни и второе по частоте хроническое заболевание легких после бронхиальной астмы у детей старше года. Несмотря на благоприятный, в большинстве случаев, прогноз заболевания, на первом году жизни более половины детей с БЛД госпитализируются повторно с респираторными осложнениями БЛД, острым бронхолитом, наиболее часто вызванным респираторно-синцитиальным вирусом, легочной гипертензией, тяжелой белково-энергетической недостаточностью, коморбидными заболеваниями (детский церебральный паралич, дисфагия, остеопения, ретинопатия недоношенных, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.). БЛД – самая частая причина длительной домашней кислородотерапии у детей. Таким образом, БЛД является мультидисциплинарной проблемой современной медицины. Данное заболевание представляет интерес не только для оказывающих помощь недоношенным детям врачей-неонатологов и врачей-анестезиологов-реаниматологов, на глазах которых оно развивается. Дети с БЛД получают консультативную помощь у пульмонологов и аллергологов-иммунологов. С детьми, страдающими БЛД,

все чаще встречаются педиатры, наблюдающие их в последующем, оказывающие помощь этим детям в связи с частыми респираторными инфекциями, а также врачи различных специальностей (детские неврологи, гастроэнтерологи, кардиологи, окулисты, врачи паллиативной медицинской помощи).

ГЛАВА 1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1.1. Определение

Бронхолегочная дисплазия – хроническое заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), стойкого паренхиматозного поражения легких, подтверждаемого при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки, опасное развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка, в тяжелых случаях – персистенцией морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания. Диагноз БЛД устанавливается до достижения ребенком 2 лет, после этого возраста при формулировке диагноза заболевание указывается как имевшее место в анамнезе.

1.2. Диагностические критерии бронхолегочной дисплазии

Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные критерии диагностики используются различными центрами. Ключевым признаком, по которому отличаются

критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости – 28 суток жизни, 36 недель (используется большинством центров) или 40 недель ПКВ.

Критерии диагностики БЛД включают в себя следующие:

- недоношенность (гестационный возраст < 32 недель);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);

- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ с концентрацией кислорода (FiO_2) более 0,21 в течение более 3 последовательных дней для поддержания уровня насыщения гемоглобина (сатурации) крови кислородом (SpO_2) в диапазоне 90–95 % (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу другого заболевания дыхательных путей или других заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 недель ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т.д.).

БЛД – заболевание недоношенных детей. У доношенных детей БЛД может развиваться в исключительно редких случаях, только при тяжелой степени задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР, или новорожденный, маленький для гестационного возраста), когда у доношенного ребенка имеет место очень низкая масса тела (ОНМТ) или экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) при рождении. Под «маской» ранее

диагностируемой БЛД доношенных протекают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) новорожденных. Следствием синдрома аспирации мекония является облитерирующий бронхиолит.

Диагностические критерии БЛД продолжают совершенствоваться, изучается их валидность.

1.3. Диагностические критерии осложнений бронхолегочной дисплазии

При ведении детей с БЛД, формулировке диагноза целесообразно определение осложнений заболевания, чаще всего имеющих место при тяжелой БЛД (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения бронхолегочной дисплазии и их диагностические критерии

Осложнение	Диагностические методики	Диагностические критерии
Хроническая дыхательная недостаточность	Транскутанная пульсоксиметрия, исследование газов крови и кислотно-основного состояния	I степени – при SpO ₂ 90–94 % II степени – при SpO ₂ 75–89 % III степени – при SpO ₂ ниже 75 % Нормальный уровень pH крови (7,35–7,45) при изменении уровня буферных оснований
Острая дыхательная недостаточность	Транскутанная пульсоксиметрия, исследование газов крови и кислотно-основного состояния	Снижение SpO ₂ ниже имеющегося (у ребенка с хронической дыхательной недостаточностью), изменение уровня буферных оснований и pH крови

Осложнение	Диагностические методики	Диагностические критерии
Легочная гипертензия	Допплер-эхокардиография, катетеризация правых отделов сердца	Систолическое давление в легочной артерии выше 1/3 значения системного систолического артериального давления Косвенные эхокардиографические признаки легочной гипертензии Среднее давление выше 20 мм рт. ст. при проведении катетеризации правых отделов сердца
Легочное сердце	Допплер-эхокардиография	Гипертрофия, дилатация правых отделов сердца по данным эхокардиографии
Белково-энергетическая недостаточность	Антропометрия	Масса тела ниже 10 перцентиля по оценочным перцентильным таблицам физического развития недоношенных детей Intergrowth-21
Системная артериальная гипертензия	Измерение артериального давления	Артериальное давление выше 95 перцентиля по перцентильным таблицам артериального давления

1.4. Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести

Согласно критериям рабочей группы по БЛД Национального Института детского здоровья и развития человека (NICHD), Национального института легких, крови и сердца (NHLBI) и Офиса редких болезней (ORD) США (2001), тяжесть и дальнейшее течение БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененную в 36 недель ПКВ (у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 32 недель), на 56-й день жизни (у детей с гестационным возрастом более

32 недель) или при выписке, если она наступит раньше. В указанном возрасте в зависимости от потребности в респираторной терапии предлагается оценивать тяжесть заболевания при использовании в качестве диагностического критерия БЛД кислородозависимости в 28 суток жизни (табл. 2).

Таблица 2

Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести [Jobe A.H., Bancalari E., 2001]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст при рождении	
	< 32 недель	≥ 32 недель
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или при выписке домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21 % в течение 28 суток*	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Средне-тяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30 % в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30 % на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30 % и/или PPV, NCPAP** в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде более 30 % и/или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

Примечания. *За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч. **PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением; NCPAP (nasal continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

Например, согласно данной классификации, новорожденный страдает тяжелой БЛД, если нуждается в дотации кислорода > 30 % в 36 недель ПКВ для поддержания значений

периферической сатурации (насыщения) кислородом крови SpO₂ 90–96 %. Четкое разделение пациентов со среднетяжелой и тяжелой БЛД по данной классификации на практике невозможно.

В 2016 г. NICHD был проведен семинар по БЛД, на котором предложен новый проект определения и классификации БЛД, учитывающий новые методы неинвазивной ИВЛ, не включенные в предыдущие определения. Предлагается использовать новые термины: «степень тяжести I, II, III», при этом степень III относится к наиболее тяжелой форме БЛД (табл. 3).

Таблица 3

Предполагаемые уточнения для определения бронхолегочной дисплазии (FiO₂)
[по Хиггинс Р.Д. и др., 2019]

Степень тяжести	Инвазивная IPPV*	NCPAP, NIPPV или назальная канюля со скоростью потока > 3 л/мин	Назальная канюля со скоростью потока 1–3 л/мин	Подача кислорода	Скорость потока через назальную канюлю < 1 л/мин
I	–	21	22–29	22–29	22–70
II	21	22–29	> 30	> 30	> 70
III	> 21	> 30	–	–	–
III (A)	Ранняя смерть (между 14 днями постнатального возраста и 36 неделями ПКВ), обусловленная стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т.д.)				

*Исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу первичного заболевания дыхательных путей или заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями. Значения FiO₂ указаны в процентах. CPAP (continuous positive airway pressure) – респираторная поддержка с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; IPPV (intermittent positive pressure ventilation) – перемежающаяся ИВЛ с положительным давлением; NCPAP – респираторная

поддержка через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation) – неинвазивная вентиляция с положительным давлением.

1.5. Эпидемиология

Данные по частоте БЛД отличаются от центра к центру, от страны к стране, в зависимости от используемых критериев диагностики. Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. БЛД страдают около 20 % новорожденных с гестационным возрастом < 30 недель и массой тела < 1500 грамм, более 40 % новорожденных с гестационным возрастом < 28 недель, 100 % детей с гестационным возрастом 23–25 недель. Среди детей с ЭНМТ (500–999 грамм) при рождении БЛД развивается у 35–80 %, при ОНМТ (1000–1499 грамм) у 7–30 % детей. В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 грамм и гестационным возрастом старше 32 недель. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее большинство больных (75 %) приходится на детей с ЭНМТ.

ГЛАВА 2 ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ГЕНЕТИКА

2.1. Этиология

Факторы риска развития БЛД можно разделить на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые (табл. 4).

Таблица 4

Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии

Эндогенные	Экзогенные	
Немодифицируемые	Модифицируемые	
<p>Недоношенность, гестационный возраст < 32 недель ОНМТ и ЭНМТ при рождении Задержка развития легких Недостаточность антиоксидантной системы Задержка внутриутробного роста плода Генетическая предрасположенность (полиморфизм генов сурфактантов, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинов и др.) Врожденный дефицит сурфактантных протеинов Белая раса Мужской пол</p>	<p>Недостаточность сурфактанта (у детей ОНМТ и ЭНМТ) Респираторный дистресс- синдром новорожденных Функционирующий открытый артериальный проток Надпочечниковая недостаточность Гастроэзофагеальный рефлюкс Легочное кровотечение Синдромы утечки воздуха (интерстициальная эмфизема легких, пневмоторакс, пневмомедиастинум)</p>	<p>ИВЛ более 3 суток с $FiO_2 > 0,5$ и пиковым давлением на вдохе (PIP) > 30 мм водн. ст., НСРАР, другие методы респираторной поддержки новорожденных Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис), внутриутробная или ИВЛ-ассоциированная пневмония, генерализованный кандидоз, микоз Нарушение питания, в т.ч. с повышенными энергозатратами при ИВЛ Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния Избыток жидкости и отек легких, в т.ч. вследствие неадекватной инфузионной терапии, снижения диуреза</p>

2.2. Патогенез и патоморфология

Комбинированное воздействие первичного респираторного заболевания (РДС, пневмония), агрессивной респираторной интенсивной терапии и системной воспалительной реакции на незрелые легкие недоношенного ребенка нарушает процесс формирования и роста альвеол, в том числе вследствие аномальной репарации. Респираторная терапия проводится недоношенным младенцам в каналикулярной или саккулярной фазе развития легких. Механизмы вентилятор-ассоциированного повреждения легких включают баротравму (давлением), волюмотравму (объемом), ателектотравму (развитие ателектазов) и биотравму (воздействие биологически активных веществ, «цитокиновый шторм»).

При БЛД поражаются различные части дыхательной системы: центральные воздухопроводящие дыхательные пути, бронхиолы (малые дыхательные пути), дистальное легочное пространство (альвеолы), легочный интерстиций, легочные сосуды. В связи с этим БЛД относят к диффузным паренхиматозным заболеваниям легких (ИЗЛ). Кроме того, нарушения могут затрагивать центральный респираторный контроль, функцию дыхательной мускулатуры, растяжимость грудной клетки и др. Данные поражения влияют на тяжесть клинических проявлений в разное время жизни ребенка по-разному, определяют различные фенотипы БЛД.

Центральные дыхательные пути могут деформироваться от циклического увеличения положительного давления, что может приводить к приобретенной трахеомаляции или бронхомаляции, субглоточному стенозу вследствие рубца или гранулемы, стенозу бронхов, приобретенной лобарной эмфиземе. Эти нарушения приводят к снижению комплаенса и проводимости легких, увеличению нагрузки на дыхательные пути. Бронхомаляция может приводить к усилению хрипов после использования бронходилататоров.

Последовательные фазы некроза эпителия дыхательных путей, воспаления и интерстициального отека сменяются облитерирующим бронхиолитом с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза (табл. 5). Поражения малых дыхательных путей включают в себя гипертрофию слизистых желез, повреждение эпителия, пролиферацию гладкомышечных клеток бронхиол, бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность. Повреждения эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование «воздушных ловушек», развитие ателектазов и эмфиземы. Эмфизема легких у детей с БЛД обусловлена тремя механизмами: 1) рубцами, появляющимися вследствие перерастяжения нефиброзированного легкого; 2) нарушением процесса мультипликации альвеол в отдельных участках (гипопластическая эмфизема); 3) деструктивной формой эмфиземы в результате воспаления и разрушения стенок альвеол и капиллярного русла.

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания увеличилось количество выживших глубоко недоношенных детей, и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС. Это послужило основанием для выделения так называемой «новой» БЛД, развивающейся у детей с ЭНМТ, гестационным возрастом 24–28 недель при рождении, в том числе после применения препаратов сурфактанта. При новой БЛД происходит нарушение роста и развития альвеол, сосудов малого круга кровообращения, уменьшение количества альвеол с истонченными септами и капилляров при минимально выраженном фиброзе. Таким образом, патология дистальных воздушных пространств легких при БЛД включает гипоплазию легких, возникающую в результате остановки альвеолярного развития, снижение альвеоляризации, дизморфичный рост сосудов с гипертензивным

ремоделированием, дилатацию лимфатических сосудов, выраженное развитие шунтирующих сосудов, отек легкого. Недоразвитие и сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов приводит к легочной гипертензии (ЛГ) и формированию легочного сердца.

2.3. Генетика

БЛД является многофакторным заболеванием с многочисленными звеньями патогенеза, в который наряду с экзогенными факторами вовлечены генетические. Вклад генетических факторов в развитие БЛД, в особенности тяжелых форм заболевания, может быть значительным. Развитие геномных технологий в последнее десятилетие позволило подробно изучить этиопатогенетические механизмы развития БЛД и определить основные системы, участвующие в развитии заболевания. Для поиска генетических причин развития БЛД наряду с такими широко используемыми технологиями, как полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), показавшими свою эффективность в отношении различных многофакторных заболеваний, в последние годы стали применяться и другие генетические технологии, такие как высокопроизводительное секвенирование, секвенирование микро-РНК и транскриптомный анализ. Ежегодно в результате научных работ, описывающих применение различных геномных технологий, выявляются новые предикторы формирования и развития БЛД, не описанные ранее.

Исследования GWAS. В одном из наиболее полномасштабных GWAS исследований с участием 418 недоношенных детей была выявлена ассоциация с формированием БЛД нуклеотидного варианта rs1245560 гена *SPOCK2*, участвующего в процессе альвеоляризации и формировании внеклеточного матрикса. В другом GWAS исследовании полиморфный маркер rs11265269, расположенный рядом с геном *CRP*, кодирующим С-реактивный белок, был идентифицирован как новый

независимый фактор высокого риска формирования БЛД. Ассоциативное исследование, проведенное среди когорты российских детей с БЛД, позволило выявить статистически достоверную ассоциацию с развитием БЛД двух генетических вариантов rs652438 в гене *MMP12*, кодирующем матриксную металлопротеиназу 12 и rs694739 в гене *LOC102723878*.

Исследования микро-РНК. В результате исследований микро-РНК, малых молекул, участвующих в посттранскрипционной регуляции и экспрессии генов, было доказано, что ряд генов микро-РНК ассоциирован с тяжелым течением БЛД, что также было показано на модельных животных. Так, например, экспрессия кластера генов микро-РНК-17–92 была значительно снижена в ткани легких у детей, погибших от БЛД, а уровни miR-34a значительно повышены в альвеолоцитах II типа у младенцев, подвергшихся гипероксии.

Высокопроизводительное секвенирование (NGS). Группой американских исследователей было проведено полноэкзомное секвенирование 50 парам близнецов, в которых один из двух sibсов страдал БЛД. Были выявлены 258 генов с редкими геномными вариантами у пациентов с БЛД, что в очередной раз подтвердило значительный полиморфизм полигенной природы этого заболевания. Авторы показали, что к генам-кандидатам БЛД относятся гены, отвечающие за организацию коллагеновых фибрилл и внеклеточного матрикса, морфогенез эмбрионального эпителия, регуляцию сигнального пути Wnt. Среди генов, кодирующих белки, отвечающие за организацию внеклеточного матрикса, превалировали гены, кодирующие различные типы коллагена (*COL12A1*, *COL5A2* и *COL6A3*) или белки, опосредующие связывание коллагена, в том числе интегрины (*ITGA1*, *ITGA2* и *ITGA9*).

В другом исследовании с применением технологии полноэкзомного секвенирования внимание было сосредоточено на нуклеотидных вариантах, идентифицированных в генах, ранее связанных с БЛД. В частности, рассматривались гены системы сурфактанта (*SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *STPTC*,

SFTPD, ABCA3), гены ремоделирования внеклеточного матрикса (*MMP2, MMP16, MMP14, SPOCK2*), гены ангиогенеза (*VEGFC, ACE, GSTP1*), гены, связанные с окислительным стрессом, (*MTHFR, EPHX1, EPHX2*), гены, связанные с воспалительным ответом (*TLR, MBL1, MBL2*). В общей сложности был идентифицирован 61 вариант в 19 генах.

При полноэкзомном секвенировании 146 пациентов, у 85 из которых был установлен диагноз БЛД, удалось выявить 345 генов с генетическими вариантами, уникальными для пациентов с БЛД, 13 из которых были идентифицированы в исследовании Li с колл. у детей с тяжелым течением БЛД (*CDH23, CHST10, DAAMI, DYDC1, FIGN, KIAA1468, MDN1, MYOZ1, NID2, NRXN3, NUP93, PICALM, ROR1, SETBP1, SYDE2, TBC1D1, TGFBI, YLPM1, ZHX3*). По результатам научных работ с применением геномных технологий была подтверждена роль генетических факторов, кодирующих белки и участвующих в экспрессионной регуляции систем ангиогенеза, альвеоляризации, апоптоза, ремоделирования внеклеточного матрикса, антиоксидантной защиты, протеолиза и иммунного ответа.

Описанные технологии генетического анализа позволили выявить и описать значительное число генов, полиморфные маркеры которых ассоциированы с развитием БЛД.

Гены, кодирующие факторы ангиогенеза. Согласно «сосудистой гипотезе» патогенеза БЛД может являться результатом нарушения процессов развития легочных сосудов и альвеол, поэтому гены, задействованные в процессах ангиогенеза, могут быть генами-кандидатами в развитии и формировании БЛД. В ассоциативных исследованиях по изучению БЛД в последние годы особое внимание уделяется таким факторам ангиогенеза, как оксид азота (NO); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); ангиопоэтины (Ang); инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1); трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$); тромбоспондин-1; фактор дифференцировки пигментного эпителия (PEDF); фактор роста соединительной

ткани (CTGF) и др. В результате этих работ установлена ассоциация с развитием БЛД не только описанных ранее полиморфных маркеров генов *VEGFR2* (rs4576072), промоторных вариантов *c.-634C > G* гена *VEGF* и *c.-786C > T* гена *NOS3*, но также выявлены абсолютно новые маркеры повышенного и пониженного риска формирования БЛД в таких генах, как *CTGF*, кодирующий фактор роста соединительной ткани, и ген *CPA3*, кодирующий карбоксипептидазу А3.

Гены, кодирующие компоненты главного комплекса гистосовместимости (HLA). Несколькими группами российских и зарубежных исследователей были установлены ассоциации ряда аллельных вариантов генов *HLA-A, B, C*, а также *HLA-DRB1* с развитием и прогрессированием БЛД. В одном из недавних исследований также была показана повышенная экспрессия гена главного комплекса гистосовместимости *CD74* у пациентов с БЛД.

Гены, кодирующие белки системы сурфактанта. Описана ассоциация нескольких полиморфных генетических вариантов гена *SFTPA2*, кодирующего сурфактантный белок А, а также вариантов генов *SFTPB* и *SFTPD* с развитием БЛД.

Гены, кодирующие белки, участвующие в воспалительном ответе. В США было проведено масштабное мультицентровое исследование, направленное на поиск ассоциации генов *TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, IRAK1, MAL, TIRAP, NFKB1, NFKBIA* с развитием БЛД у недоношенных детей. Среди всех изученных генетических вариантов статистически значимую ассоциацию с БЛД показал лишь полиморфный маркер *c.1174C > T* гена *TLR5*. Кроме того, полиморфные генетические маркеры генов *CRP, NOS2, TLR1, TLR5, LBP, CPA3*, отвечающих за регуляцию воспалительного ответа, продемонстрировали ассоциацию с БЛД сразу в нескольких работах. В ряде более ранних работ была показана ассоциация с БЛД полиморфных вариантов генов *TNF, IFNG, VEGFA, IL1RN, IL18RAP, IL18R1, FGFR4*, кодирующих цитокины и их

рецепторы, а также генов, кодирующих факторы врожденного иммунитета.

Гены, участвующие в формировании и ремоделировании внеклеточного матрикса. В ряде исследований гены *SPOCK2* и *COL8A1*, участвующие в формировании внеклеточного матрикса, показали достоверную ассоциацию с БЛД. В крупном исследовании, проведенном в 2018 г., была доказана роль генов *ADAM17*, *MMP14*, *MMP15*, *THBS2*, *MMP17*, *MMP9*, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, в формировании БЛД. Дальнейшее изучение генетических вариантов этой группы генов в патогенезе БЛД российскими исследователями позволило выявить новый генетический вариант, ассоциированный с БЛД rs652438 в гене *MMP12*, кодирующем матриксную металлопротеиназу 12.

Гены, кодирующие белки антиоксидантной системы. Описана ассоциация полиморфных вариантов генов *EPHX2*, *MTHFR*, *EPHX1*, *SOD2*, *SOD3*, *NOX*, *NQO1*, *CYP2B6*, *HOX1*, продукты которых задействованы в механизмах формирования антиоксидантной защиты, с формированием БЛД. Более ранние работы также выявляли ассоциацию полиморфных маркеров генов *GSTM1* и *GSTP1*, кодирующих глутатион S трансферазы с повышенным риском развития БЛД. При этом показано, что полиморфные маркеры генов *NBL1*, *NRF2* и *NFE2L2*, напротив, ассоциированы с пониженным риском развития БЛД.

Тяжесть клинической картины БЛД и высокая встречаемость этой болезни привлекает пристальное внимание ученых всего мира к поиску новых генетических предикторов формирования БЛД, выявляя новые пути патогенеза этого многофакторного заболевания. Так, совсем недавно была показана ассоциация полиморфных вариантов двух генов Wnt-сигнального пути *CHST9* и *KLF12* с развитием БЛД.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

3.1. Клиническая картина

Начало развития БЛД можно обычно предположить к 10–14-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, начинает развиваться задержка жидкости, стойкая дыхательная недостаточность, в ряде случаев после первичного улучшения и периода без кислородозависимости («светлый промежуток»), определяется ослабление дыхания при аускультации легких, бронхиальная обструкция.

Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. Грудная клетка вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки; при аускультации легких могут определяться ослабление дыхания, удлинённый выдох, крепитация, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы. При пальпации живота печень у таких детей часто оказывается смещенной в брюшную полость за счет вздутия легких. У части пациентов с БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключение постинтубационного повреждения гортани и других причин. Возможны приступы апноэ с цианозом и брадикардией, сердечной недостаточностью вследствие обструкции дыхательных путей, трахеобронхомаляции, ЛГ с открытием артериовенозных шунтов в легких или ишемии миокарда, требующие увеличения FiO_2 . При развитии сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Низкая прибавка в массе, несмотря на гиперкалорийную диету или парентеральное питание, – надежный маркер эпизодов или хронической гипоксемии, потребности продолжения кислородотерапии. Описывают характерный неврологический статус ребенка с БЛД, проявляющийся

движениями, сходными с экстрапирамидальными, в том числе по типу дискинезий, затрагивающих орально-буккальные отделы.

3.2. Лабораторная диагностика

В общем клиническом анализе крови в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни выявляются анемия, нейтрофилез и умеренная эозинофилия.

Биохимический мониторинг, выявляющий гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, гипокальциемию, особенно важен при терапии диуретиками, системными стероидами, аминогликозидами и гликопептидами у недоношенных новорожденных. Дети с тяжелой БЛД представляют группу самого высокого риска формирования недостаточности питания и остеопении недоношенных, в связи с этим часто отмечается повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы, низкий уровень общего белка и альбумина.

При исследовании кислотно-основного состояния могут определяться респираторный ацидоз, гиперкапния и повышенный сывороточный бикарбонат. У таких пациентов может также отмечаться компенсаторный метаболический алкалоз с положительным дефицитом оснований (BE). Определение рН и P_aCO_2 проводится при исследовании капиллярной крови, однако определение парциального напряжения O_2 в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения, поэтому контроль уровня оксигенации проводится с помощью транскутанной пульсоксиметрии, позволяющей определить уровень SpO_2 .

Мониторирование SpO_2 во сне необходимо при развитии полицитемии, ЛГ и легочного сердца, задержке роста и весовых прибавок, нарушениях дыхания во сне. Дети с высокой ЛГ и длительно кислородозависимые нуждаются в пролонгированной пульсоксиметрии.

Когда результаты обследований свидетельствуют о наличии ЛГ, измерение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP исходно и в динамике может помочь в оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Эти исследования могут дополнительно помочь в принятии клинического решения, но не заменяют эхокардиографию (ЭхоКГ) или катетеризацию сердца для оценки ЛГ.

3.3. Обзорная рентгенография органов грудной клетки

Типичные рентгенологические изменения (низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки, вздутие легких, о чем свидетельствует сумма задних отрезков ребер с двух сторон более 14; линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления за счет эмфиземы; неравномерность вентиляции и мигрирующие ателектазы), появляются на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки обычно после 3–4-й недели жизни. Рентгенологические изменения у детей с БЛД часто накладываются на явления интерстициальной эмфиземы легких, выявление которой – прогностический фактор развития и тяжести БЛД.

W.H. Northway с колл. при первом описании заболевания в 1967 г. предложил его разделение на 4 морфологические и рентгенологические стадии, которые можно верифицировать у ряда больных и по сей день (табл. 5, рис. 1).

Типичная рентгенологическая картина пациента с тяжелой БЛД демонстрирует чередование относительно сохраненных участков легочной ткани с участками эмфизематозного вздутия, интерстициальной эмфиземы, мигрирующими ателектазами. Рентгенологические изменения зависят от стадии прогрессии заболевания: на ранних стадиях отмечается диффузное снижение прозрачности легочной ткани, обусловленное ее отеком, могут отмечаться участки гиповентиляции. По мере прогрессирования болезни, повышения резистентности

дыхательных путей рентгенологически отмечается гиперинфляция, независимо от применяемого среднего давления в дыхательных путях (МАР). Далее появляется рентгенологическая гетерогенность с чередованием участков мигрирующих ателектазов и повышения воздушности легочной ткани.

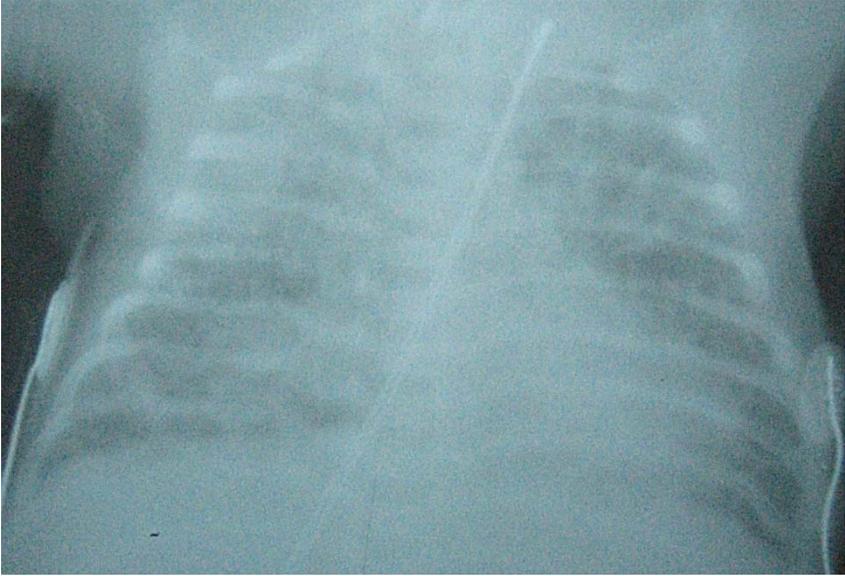
Таблица 5

Рентгенологические стадии бронхолегочной дисплазии по W.H. Northway (1967)

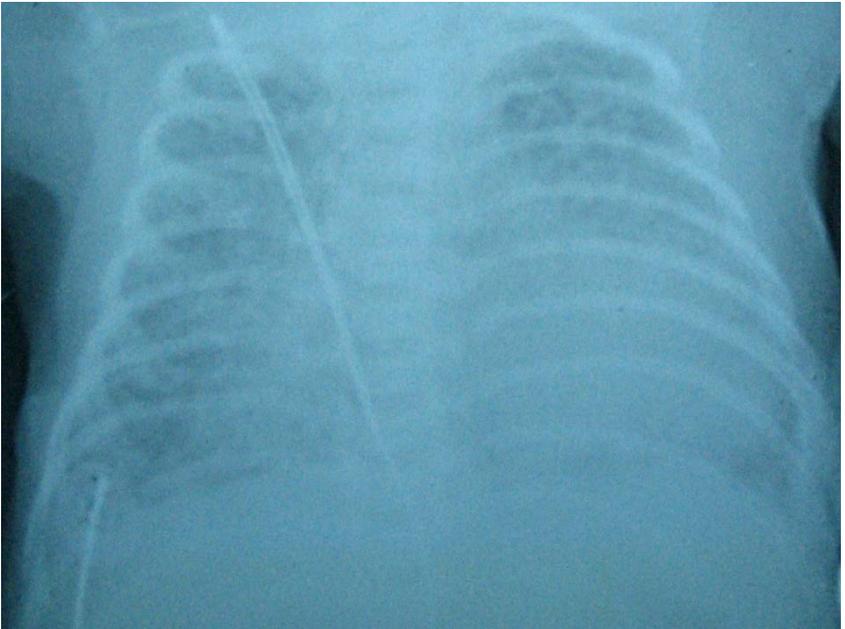
Стадия	Возраст, дни	Морфологические изменения	Рентгенологические изменения
I	0–3	Острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром	Симптомы «матового стекла» в сочетании с «воздушной бронхограммой»
II	4–10	Экссудативный бронхиолит	Уменьшение прозрачности легкого, сопровождающееся нечеткостью контуров сердечной тени, появлением небольших пузырьков
III	11–20	Пролиферативный бронхиолит, интерстициальный отек	Появление буллезных или мелкокистозных просветлений («губка», «пузыри»), чередующихся с неровными очагами уплотнения
IV	После 21	Облитерирующий бронхиолит, ателектазы, эмфизема	Лентообразные транспульмональные уплотнения (тяжи), чередующиеся с зонами просветления

Рентгенологические изменения у детей с новой БЛД представлены в большинстве случаев лишь равномерным снижением прозрачности легочной ткани («затуманенностью», рис. 2). Дополнительные изменения на рентгенограммах появляются при развитии легочного сердца (кардиомегалия).

A



Б



В

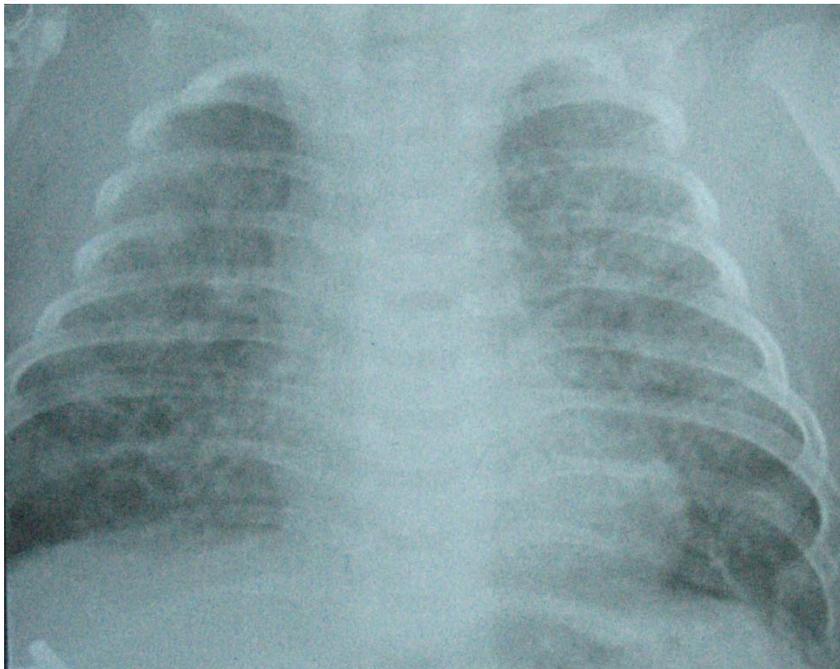


Рис. 1. Стадии классической БЛД по W. H. Northway с колл. (1967) на рентгенограммах органов грудной клетки:

А – 4-е сутки жизни: картина РДС новорожденных («матовое стекло», «воздушная бронхограмма»), уменьшение объема легких, субсегментарные ателектазы в верхних отделах левого легкого – I стадия БЛД;

Б – 10-е сутки жизни: диффузное снижение прозрачности легочных полей, отек легких, нечеткость сердечной тени – II стадия БЛД;

В – 24-е сутки жизни: вздутие (гиперинфляция), деформация сосудистого рисунка, лентообразные уплотнения, чередующиеся с очаговыми эмфизематозными просветлениями – IV стадия БЛД.

Оценка по шкале A. Greenough с колл. (1999): выраженное вздутие – число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально 18 (2 балла), признаки фиброза/интерстициальных изменений в 4 зонах (4 балла), множественные большие кистозные элементы (2 балла).

Общая оценка – 8 баллов

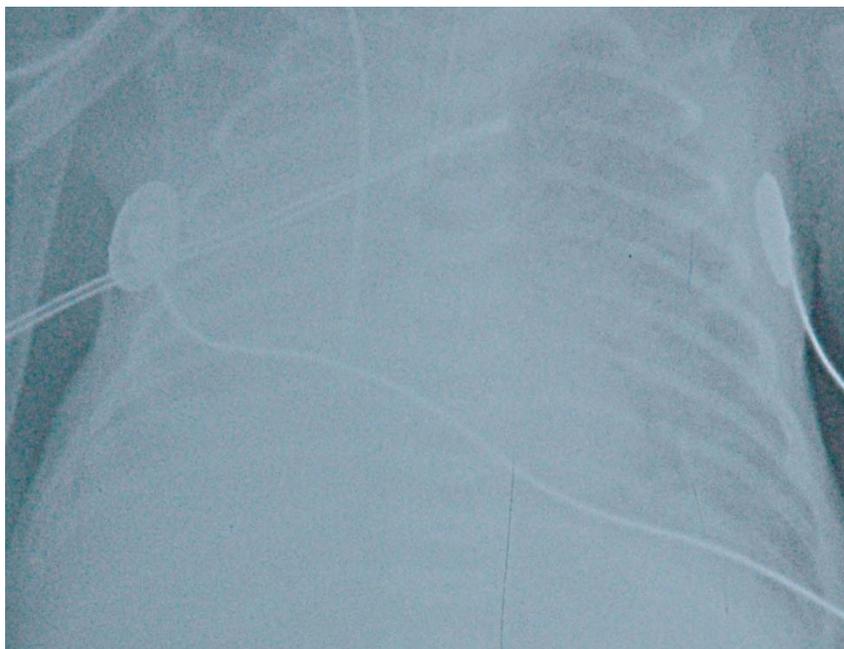


Рис. 2. Рентгенограммы больной с новой БЛД легкой степени тяжести

28-е сутки жизни: гомогенное затенение («затуманенность») легочной ткани, тень средостения отчетливо не определяется, признаков гиперинфляции, фиброза не отмечается

А. Greenough с колл. (1999) была предложена новая простая система для рентгенографической оценки БЛД (табл. 6, рис. 1*B*). Высокое значение баллов по данной шкале коррелирует с клиническими признаками заболевания, позволяет дифференцировать детей, зависимых от кислорода в 36 недель ПКВ, и предсказать рецидив респираторных симптомов в 6 месяцев скорректированного возраста.

Таблица 6

**Простая рентгенографическая шкала оценки БЛД
А. Greenough с колл. (1999)**

Баллы	0	1	2	3	4
Вздутие*	< 14	14–16	> 16		
Фиброз / интерстициальные изменения**	Нет	1 зона	2 зоны	3 зоны	4 зоны
Кистозные элементы***	Нет	Малень- кие	Множе- ственные/ большие		

*Сумма задних отрезков ребер выше диафрагмы с двух сторон.

** Фокальные линейные и округлые участки уплотнения в пределах зоны (1/2 легкого с каждой стороны).

*** Интрапаренхиматозные участки просветления с четким контуром.

Рентгенологическое исследование грудной клетки рекомендуется проводить детям с БЛД в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных не реже 1–2 раз в месяц; чаще – при ухудшении состояния, подозрении на развитие пневмонии, синдромов утечки воздуха (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум). При анализе рентгенограмм органов грудной клетки детей с БЛД при развитии инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхолита) бывает довольно трудно отличить вновь появившиеся изменения от длительно существующих, поэтому обязательно необходимо анализировать предшествующие рентгенограммы, например, выполненные при выписке, для оценки актуального состояния пациента.

3.4. Компьютерная томография органов грудной клетки

Компьютерная томография (КТ) легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях:

- 1) при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например ИЗЛ;
- 2) повторных пневмотораксах;
- 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, необъяснимых тяжестью БЛД;
- 4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита;
- 5) для исключения врожденных пороков развития легких.

На компьютерных томограммах у больных БЛД часто видна разнородность легочной ткани, при которой области гиперинфляции или эмфиземы и очаги повышенной плотности чередуются с относительно нормальными областями. Наиболее частыми находками при проведении КТ у пациентов с БЛД являются области повышенной прозрачности, линейные и треугольные субплевральные зоны повышенной плотности. Зоны повышенной прозрачности соответствуют расширению и симплификации альвеол и снижению кровотока в периферических отделах легких. Линейные и субплевральные зоны повышенной плотности являются участками локального фиброза и ассоциируются с функциональными нарушениями, потребностью в кислородотерапии и ИВЛ, не всегда коррелируя с тяжестью клинических симптомов.

Для оценки результатов КТ, как и при трактовке обзорных рентгенограмм органов грудной клетки пациентов с БЛД, предложены различные шкалы, например следующая (табл. 7).

При назначении рентгенологических методов обследования необходимо помнить об опасности лучевой нагрузки у новорожденных и младенцев (увеличение риска опухолей ЦНС и лейкозов при повторных КТ-исследованиях).

**Рентгенографическая шкала оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии
[Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др., 2010]**

Признаки	Баллы		
	0-1	2	3
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям легких	Обеднен, не деформирован	Обеднен, умеренно деформирован, интерстиций подчёркнут	Резко обеднен на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Легкое 1-5 баллов	Среднетяжелое 6-10 баллов	Тяжелое 11-15 баллов

3.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БЛД проводится с широким спектром заболеваний. Тяжелая острая (до 7 дней) или персистирующая (более 7 дней) интерстициальная эмфизема легких и приобретенная (как следствие грануляций бронхов) лобарная эмфизема, развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут симулировать рентгенографическую картину формирующейся БЛД уже в первые три недели. В эти же сроки БЛД бывает тяжело отличить от затянувшейся стадии выздоровления от РДС, пневмонии. Редкой причиной дыхательной недостаточности, потребности в ИВЛ, респираторной терапии в первые дни-недели жизни может быть первичная цилиарная дискинезия, только в 40 % случаев сопровождающаяся обратным расположением внутренних органов (синдром Зиверта–Картагенера). Локальный кистозный/буллезный паттерн на рентгенограммах органов грудной клетки требует исключения врожденного порока развития легких (врожденного порока развития нижних дыхательных путей, синоним: врожденная кистозная аденоматозная мальформация).

БЛД требует проведения дифференциального диагноза с другими формами ИЗЛ новорожденных (синдром Вильсона–Микити, врожденный дефицит сурфактантных протеинов В, АВСА3, С, синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», легочный интерстициальный гликогеноз). Причинами хронической зависимости от респиратора и/или потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть синдром аспирации мекония, осложняющийся облитерирующим бронхолитом, остеопения (метаболическая болезнь костей) недоношенных, асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена), синдром врожденной центральной гиповентиляции (синдром Ундины), врожденная гипоплазия легких, организующаяся пневмония (облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией).

При проведении КТ органов грудной клетки у длительно кислородо- или ИВЛ-зависимых младенцев за БЛД могут быть приняты дефицит филамина А и альвеолярно-капиллярная дисплазия, сопровождающиеся высокой ЛГ. Для их исключения целесообразно проведение генетического исследования, биопсии легких соответственно. При подозрении на альвеолярно-капиллярную дисплазию, характеризующуюся ранним наступлением летального исхода, важно рано поставить диагноз, чтобы избежать бессмысленного проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо помнить, что БЛД – заболевание недоношенных детей. Альтернативные БЛД причины дыхательной недостаточности в первую очередь отмечаются у доношенных детей.

3.6. Коморбидность бронхолегочной дисплазии

Трудности диагностики БЛД могут быть связаны с коморбидностью – одновременным присутствием у ребенка нескольких болезней, в том числе болезней органов дыхания. Условно коморбидность БЛД можно разделить на причинную, осложняющую, случайную (нет связи между заболеваниями), неуточненную (требуется дальнейшие исследования) и обратную (частота заболеваний ниже, чем у пациентов без БЛД). В табл. 8 приведены в соответствии с данной группировкой заболевания, которые встречались нами у детей, страдающих БЛД, и/или данные о которых приводятся в литературе.

Коморбидность бронхолегочной дисплазии

Причинная коморбидность (факторы риска развития БЛД)
<p>Врожденный дефицит сурфактантных протеинов Задержка внутриутробного роста плода и постнатальная недостаточность питания Дефицит витаминов А, D при рождении РДС новорожденных Синдромы утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема легких) Врожденная, ИВЛ-ассоциированная пневмония Пневмония, вызванная уреоплазмой, цитомегаловирусом и др. Системная грибковая инфекция Сепсис Открытый артериальный проток Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Надпочечниковая недостаточность</p>
Осложняющая коморбидность: респираторные осложнения и последствия БЛД
<p>Хроническая дыхательная недостаточность, требующая проведения длительной домашней кислородотерапии, в редких случаях – хронической ИВЛ Апноэ и нарушения дыхания во сне Стенозы и грануляции бронхов и приобретенная лобарная эмфизема вследствие их наличия Трахеомаляция, бронхомаляция дыхательных путей Тяжелые вирусные бронхиолиты (РСВ, риновирус и др.) Тяжелое течение COVID-19 (кислородозависимые дети с БЛД) Бронхиальная астма Облитерирующий бронхиолит (смешанного генеза – в исходе БЛД, постинфекционный, постаспирационный) Тракционные бронхоэктазы Пластический бронхит Эмфизема легких Хроническая обструктивная болезнь легких (у взрослых)</p>
Осложняющая коморбидность: нереспираторные осложнения и последствия БЛД
<p>Легочная гипертензия и легочное сердце Системная артериальная гипертензия Анемия Недостаточность питания</p>

Остеопения недоношенных Нефролитиаз Желчнокаменная болезнь Детский церебральный паралич Задержка нервно-психического развития Синдром дефицита внимания и гиперактивности Инфекции мочевой системы
Случайная/неуточненная коморбидность
Врожденные пороки сердца Муковисцидоз Синдром Дауна Острый лимфобластный лейкоз Опухоль головного мозга Неонатальная системная красная волчанка Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев Легочный интерстициальный гликогеноз Некомпактный миокард левого желудочка
Обратная коморбидность
Атопический дерматит Аллергический ринит

ГЛАВА 4 ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

4.1. Определения и диагностические критерии

Под легочной гипертензией понимают повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., определенного в покое методом катетеризации сердца для детей 3 месяцев и старше. ЛГ, ассоциированная с БЛД (ЛГ-БЛД), считается основным патогенетическим фактором развития легочного сердца (*cor pulmonale*).

Под легочным сердцем понимают гипертрофию и дилатацию правого желудочка (ПЖ) с возможным развитием правожелудочковой сердечной недостаточности в результате ЛГ, являющейся следствием заболеваний, которые нарушают функцию и/или структуру легких. Наиболее частой причиной *cor pulmonale* у младенцев является БЛД. Поскольку гипертрофия и дилатация ПЖ при БЛД по мере роста ребенка в ряде случаев обратимы (в особенности на фоне терапии), употребление термина «хроническое легочное сердце» у пациентов с БЛД некорректно.

Помимо термина «ЛГ» выделяют легочную артериальную (прекапиллярную) гипертензию (ЛАГ), для верификации которой при катетеризации сердца, кроме повышения срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., необходимо определить такие показатели, как давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст. и индекс легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) $> 2-3$ единиц Вуда/м² поверхности тела.

По тяжести ЛГ можно классифицировать исходя из отношения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) к системному систолическому артериальному давлению (ССАД): от 1/3 до 1/2 – легкая ЛГ; более 1/2 – 2/3 – среднетяжелая;

более 2/3 – менее 1 – тяжелая (субсистемная); 1 – системная; более 1 – супрасистемная.

Недавно был предложен новый термин «хроническая легочная гипертензия младенцев» – патологический процесс, характеризующийся ростом срДЛА выше 20 мм рт. ст., что обуславливает длительную повышенную постнагрузку на ПЖ с его последовательной гипертрофией и дилатацией.

ЛГ-БЛД характеризуется замедлением и остановкой роста сосудов легких, облитерирующим ремоделированием прекапилляров. Морфологические изменения в сосудах легких при ЛГ-БЛД соответствуют изменениям, описанным в классификации D. Heath и J.E. Edwards, включающей шесть стадий (табл. 9). Изменения, типичные для III–IV стадии ЛГ по этой классификации, у погибших новорожденных с БЛД, диагностированной на основании морфологических критериев заболевания, обнаруживаются уже в возрасте 14–21 суток.

Таблица 9

Классификация морфологических изменений в легких при легочной гипертензии по D. Heath и J.E. Edwards (1958)

Стадия	Морфологические изменения сосудистой стенки
I	Гипертрофия средней оболочки мелких мышечных артерий (диаметром 15–300 мкм)
II	Гипертрофия средней оболочки мелких мышечных артерий в сочетании с клеточной пролиферацией интимы сосудов этого же диаметра
III	Гипертрофия средней оболочки мелких мышечных артерий и склероз внутренней оболочки вплоть до полной окклюзии, а также начало дилатационных изменений сосудистой стенки
IV	Истончение средней оболочки, генерализованная дилатация просвета артерий, окклюзионные поражения и развитие плексиформных структур, которые представляют собой локальную пролиферацию эндотелиальных каналов, заполненных миофибробластами, гладкомышечными клетками и соединительнотканым матриксом
V	Генерализованная дилатация артерий и гемосидероз легких, во многих случаях ткань интимы гиалинизирована
VI	Некротизирующий артериит, проявляющийся в виде острого фибриноидного некроза

4.2. Распространенность и факторы риска

Частота ЛГ у детей с БЛД составляет 21–52 %, смертность при данном осложнении может достигать 20–50 %. ЛГ чаще встречается при тяжелой БЛД. Как показывают серии эхокардиографических исследований, распространенность ЛГ-БЛД снижается по мере роста ребенка, хотя возможна и поздняя ЛГ рецидивирующего течения. У имевших БЛД-ассоциированную ЛГ в анамнезе длительно регистрируется субклиническая правожелудочковая дисфункция сердца.

Факторы риска ЛГ-БЛД, наличие которых должно стать основанием для углубленного обследования, активного поиска ЛГ, представлены в табл. 10.

Таблица 10

Факторы риска развития легочной гипертензии у младенцев с бронхолегочной дисплазией
[по Levy P.T., и др., 2022, с дополнениями]

Аntenатальные	Перинатальные	Неонатальные
<ul style="list-style-type: none"> • раса (темнокожие, азиаты); • маловодие; • хориоамнионит; • сахарный диабет у матери; • эклампсия; • задержка внутриутробного роста плода 	<ul style="list-style-type: none"> • недоношенность, особенно гестационный возраст < 26 недель; • малая масса тела при рождении; • ребенок, маленький для гестационного возраста; • гипоплазия легких; • рождение от многоплодной беременности; • ранний неонатальный сепсис 	<ul style="list-style-type: none"> • ранняя (развившаяся до 7–14 суток жизни) легочная гипертензия; • продолжительная ИВЛ и кислородотерапия, в том числе домашняя; • $FiO_2 \geq 0,3$ на 30-й день жизни, в 36 недель постконцептуального возраста; • гипоксемия; • гиперкапния; • персистирующие внутри- и внесердечные шунты (открытый артериальный проток, септальные дефекты); • стеноз легочных вен; • пневмония; • низкая прибавка массы тела

4.3. Клиническая картина

Клиническая диагностика ЛГ у детей с БЛД затруднена в связи с тем, что проявления ЛГ трудно дифференцировать от проявлений хронического респираторного заболевания (тахипноэ, одышка, свистящие хрипы, увеличение потребности в кислороде). К аускультативным признакам тяжелой ЛГ относят акцент II тона над легочной артерией. При тяжелой ЛГ отмечают снижение SpO_2 , приступы рецидивирующего цианоза, нарушение прибавок массы тела, задержку роста, высокий уровень $PaCO_2$.

Одним из проявлений легочного сердца у детей с БЛД являются легочные гипертензивные кризы, которые протекают в виде приступов цианоза с тахикардией, сменяемой брадикардией, правожелудочковой сердечной недостаточностью, артериальной гипотонией, требуют перевода ребенка на ИВЛ, увеличения FiO_2 , повышения давления в дыхательных путях, назначения диуретиков. Данные кризы, подобные таковым у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, являются проявлением быстрого пароксизмального значительного повышения ЛСС с повышением СДЛА выше ССАД при ЛГ. Повышение ЛСС может быть обусловлено различными провоцирующими факторами (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, гиповолемия, возбуждение, физическая нагрузка, боль), сопровождаться уменьшением преднагрузки левого желудочка, снижением сердечного выброса, системной гипотензией. В случае, если легочный гипертензивный криз развивается у больного с внутрисердечными дефектами, артериовенозный сброс крови на дефектах может измениться на веноартериальный и в известной мере предотвратить недостаточную преднагрузку левого желудочка, системную гипотензию и критическое ухудшение состояния ценой нарастания гипоксемии. Причиной легочных гипертензивных кризов при БЛД может быть раскрытие артериовенозных коллатералей. Кризы ЛГ и развитие поздней ЛГ провоцируются острой

гипоксемией со снижением $SpO_2 < 92-94 \%$, особенно если периоды гипоксемии случаются регулярно (короткие или длительные), поэтому необходим контроль SpO_2 во время сна, респираторной инфекции, лихорадки, плача, судорог, что позволяет решить вопрос о назначении длительной кислородотерапии.

Клиническая картина хронического легочного сердца у детей с БЛД характеризуется развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН), признаков правожелудочковой недостаточности (гепатомегалия, периферические отеки), в редких случаях можно обнаружить симптомы «барабанных палочек», «часовых стекол», что при выявлении супрасистемной ЛГ (СДЛА выше ССАД) заставляет подумать о наследственной (идиопатической) ЛГ, развитие которой также возможно при БЛД.

4.4. Эхокардиографические признаки легочной гипертензии

С помощью ЭхоКГ можно выявить прямые и косвенные признаки ЛГ. К прямым признакам относится повышение давления в легочной артерии (ДЛА). Расчетное значение СДЛА, полученное с учетом значения скорости регургитационного потока на трехстворчатом клапане (TRJV), измеренного при эхокардиографическом исследовании, стало одним из наиболее широко используемых клинических параметров для оценки ЛГ. Однако необходимо помнить, что доплер-ЭхоКГ не измеряет ДЛА, а позволяет дать лишь приблизительную оценку ЛГ на основе уравнения Бернулли и скорости трикуспидальной регургитации, что основано на множественных теоретических допущениях. При отсутствии стеноза клапана легочной артерии, обструкции выводного отдела ПЖ СДЛА рассчитывается на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TRJV, максимального систолического

транстрикуспидального градиента давления) и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле

$$\text{СДЛА} = 4 \times \text{TRJV}^2 + \text{ДПП}.$$

Согласно данной формуле, к полученным значениям желудочково-предсердного градиента давления нужно прибавить показатель ДПП, в норме равного 5 мм рт. ст., но при дилатированной нижней полой вене, которая коллабирует на вдохе менее 50 %, ДПП равно 10 мм рт. ст. Полученный результат будет отражать СДЛА. С методической точки зрения очень важно регистрировать на кривой непрерывно волнового доплеровского потока максимальную скорость трикуспидальной недостаточности.

СДЛА обычно равно систолическому давлению в ПЖ при отсутствии легочного стеноза или обструкции выводного тракта ПЖ. Величина СДЛА зависит от ударного объема ПЖ, поэтому при его снижении расчетная величина СДЛА будет заниженной. Помимо этого, при выраженной дилатации правых отделов сердца и недостаточности трикуспидального клапана давление между правым предсердием и ПЖ может выравниваться, градиент давления между правыми отделами сердца снижается, в то время как ДЛА возрастает, однако это не определяется на ЭхоКГ. Таким образом, отсутствие трикуспидальной регургитации при легочном сердце не исключает даже выраженную ЛГ.

На основании эхокардиографических критериев определения СДЛА ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ (2009), подразделяется на маловероятную, возможную и вероятную. Эхокардиографическим критерием возможности ЛГ является $\text{СДЛА} \geq 36$ мм рт. ст. или ниже (при наличии дополнительных ЭхоКГ-параметров), ЛГ вероятна при уровне $\text{СДЛА} > 50$ мм рт. ст. независимо от наличия или отсутствия дополнительных

ЭхоКГ-параметров ЛГ. СрДЛА обычно превышает 25 мм рт. ст. при СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.

Расчет срДЛА возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и рассчитывается по формуле А. Kitabatake (1983):

$$\text{Lg(срДЛА)} = -2,8 (\text{АТ/ЕТ}) + 2,4,$$

где АТ – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ; ЕТ – ejection time, время выброса.

Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности этого последнего метода с измерением отношения АТ/ЕТ для выявления ЛГ у детей с БЛД отсутствуют, показатель АТ может отличаться даже при проведении исследования одним специалистом, поэтому его применение не рекомендуется. Определение срДЛА этим способом у пациентов с БЛД неинформативно в связи с большой погрешностью при плаче, беспокойстве ребенка во время проведения исследования. Максимальная скорость регургитации на клапане легочной артерии также позволяет приблизительно рассчитать срДЛА.

К дополнительным (косвенным) эхокардиографическим признакам ЛГ, повышающим уверенность в наличии ЛГ, относятся следующие:

- повышение скорости регургитации через клапан легочной артерии;
- короткое время ускорения выброса из ПЖ в легочную артерию;
- увеличение (дилатация) правых отделов сердца, связанное с их диастолической перегрузкой;
- аномальная форма (искривление) и функция (дискинезия) межжелудочковой перегородки, характеризующая систолическую перегрузку ПЖ (округлый левый желудочек является признаком того, что ДЛА ниже системного, округлый ПЖ – признаком повышения ДЛА выше системного, а плоская перегородка – признаком ДЛА, равного системному);

- недостаточность легочного и трехстворчатого клапанов;
- дилатация ствола легочной артерии;
- наличие потока с «низкой скоростью», двунаправленный (бидиректоральный) или право-левый сброс крови через овальное окно, внутрисердечные шунты, открытый артериальный проток;
- гипертрофия стенки ПЖ, межжелудочковой перегородки;
- повышение индекса эксцентричности левого желудочка (отношение перпендикулярного и параллельного перегородке диаметров левого желудочка);
- повышение отношения длительности систолы и диастолы над трехстворчатым клапаном.

Ряд из перечисленных признаков носит субъективный характер, появляется на поздних стадиях заболевания, при тяжелой ЛГ, легочном сердце. Признаки выраженной ЛГ в рутинной практике в настоящее время встречаются редко, необходимо использовать оценку максимально возможного числа признаков для диагностики ЛГ. Во время ЭхоКГ можно проводить пробу с кислородом, при назначении кислородотерапии отмечается снижение показателя СДЛА и, напротив, десатурация сопровождается появлением признаков ЛГ.

4.5. Эхокардиографический скрининг

Так как риск развития ЛГ при БЛД очень высок, необходимо проводить скрининг ЛГ методом доплер-эхокардиографии. В связи с частым кризовым течением ЛГ метод не всегда информативен, у некоторых детей ЛГ пропускается. Показания для обследования детей с БЛД на предмет ЛГ определяются факторами риска данного осложнения (см. табл. 10). Вне зависимости от того, были ли получены при первоначальных исследованиях отрицательные результаты на выявление ЛГ

или нет, ЭхоКГ необходимо повторять, если у грудного ребенка повышаются потребности в кислороде или в респираторной поддержке при первичной и последующих госпитализациях, поскольку ЛГ может развиваться, несмотря на нормальные результаты ЭхоКГ при выписке из неонатологического стационара. У грудных детей может развиваться поздняя ЛГ (острое легочное сердце) во время острого бронхолита или могут наблюдаться неспецифические клинические признаки, включая затруднения при кормлении, плохую прибавку массы тела, повышение потребности в кислороде и/или в респираторной поддержке в домашних условиях или в стационаре. Если при скрининге на эхокардиограмме выявлены признаки ЛГ, контрольные исследования первоначально следует выполнять часто (раз в 1–2 недели) с целью мониторинга ответа на терапевтические вмешательства, после чего исследования можно выполнять реже (например, раз в месяц), пока ребенок находится на стационарном лечении и пока его состояние не стабилизируется.

По заключению экспертов по ЛГ-БЛД Сети по ЛГ у детей (англ. Pediatric Pulmonary Hypertension Network, PPHNet) США и Канады (2017), всестороннее эхокардиографическое исследование для скрининга ЛГ у недоношенных грудных детей должно включать как минимум:

- 1) полную оценку анатомических структур с целью выявления аномалий, шунтов и легочных вен;
- 2) оценку размеров ПЖ, левого желудочка, гипертрофии, систолической и диастолической функции;
- 3) изучение положения межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу;
- 4) определение скоростей регургитационных потоков на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии;
- 5) одновременную регистрацию ССАД.

Наличие сброса крови справа налево указывает на супрасистемную ЛГ, в то время как двунаправленный шунт свидетельствует о системной ЛГ.

Эхокардиографическое исследование с целью скрининга ЛГ должно выполняться:

1) при развитии тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности вскоре после рождения, обусловленной преимущественно персистирующей ЛГ новорожденных, несмотря на оптимальную терапию основного заболевания легких;

2) при сохраняющейся необходимости в ИВЛ на 7-й день жизни (фактор риска БЛД);

3) при сохраняющейся необходимости в респираторной поддержке в любом возрасте;

4) в 36 недель ПКВ.

Рекомендация проводить ЭхоКГ в 36 недель ПКВ (возраст установления диагноза или определения тяжести БЛД) присутствует во всех согласительных документах. К этому возрасту частота ЛГ-БЛД достаточно высока и составляет 9–29 %. Поэтому у глубоко недоношенных детей с факторами риска может быть целесообразен скрининг ЛГ до 36 недель ПКВ. Предлагается проводить первоначальный скрининг ЛГ в 32 недели ПКВ или 2 месяца жизни (в зависимости от того, что наступит раньше) у младенцев, родившихся с гестационным возрастом менее 28 недель, а также младенцев, все еще нуждающихся в ИВЛ/CPAP в возрасте 1–2 месяцев или с потребностью в $FiO_2 > 0,3$.

Кроме того, младенцы без признаков заболевания легких в 36 недель ПКВ, но родившиеся с гестационным возрастом менее 28 недель или имеющие диагноз ЗВУР плода, должны пройти скрининг в 36 недель ПКВ. При подтверждении ЛГ-БЛД ее последующая оценка будет определяться степенью и тяжестью заболевания. Младенцы, у которых ЛГ-БЛД в 36 недель ПКВ не диагностируют, должны пройти повторную ЭхоКГ через 1–2 месяца при наличии персистирующих респираторных симптомов, постоянной потребности в кислороде, нарушении роста и/или питания, отсутствии улучшения

состояния. Безусловным основанием для проведения скрининга ЛГ-БЛД являются легочные гипертензивные кризы.

4.6. Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность

Золотым стандартом диагностики ЛГ является катетеризация сердца, но инвазивный характер исследования не позволяет использовать его в целях скрининга и мониторинга ЛГ. Показано, что дети первого полугодия жизни имеют наибольший риск осложнений.

Катетеризация сердца, которая позволяет проводить прямое измерение давления в ПЖ и оценку легочной гемодинамики как исходно, так и в ответ на быстрые вазодилататоры (ингаляционный оксид азота NO или илопрост), должна выполняться по строгим показаниям, обычно в тех случаях, когда эхокардиографических данных, подтверждающих ЛГ, нет, но клиническая картина указывает на ее возможность. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД для оценки возможного влияния на развитие ЛГ шунтов (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), стеноза легочных вен, диастолической дисфункции левого желудочка, аортолегочных коллатералей; с целью определения необходимости в дополнительной комбинированной медикаментозной терапии, особенно в системном применении простаноидов; в условиях клинического ухудшения и эхокардиографических признаков усугубления ЛГ или ухудшения функции желудочков.

Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких. Если после 5–10-минутной ингаляции кислорода с $FiO_2 > 0,8$ отмечается положительная (вазодилатационная) реакция, то никаких дальнейших медикаментозных тестов на вазореактивность не требуется.

ГЛАВА 5

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

Профилактические мероприятия при БЛД проводятся до установления диагноза (до 28 дней жизни или 36 недель ПКВ в зависимости от используемого критерия диагностики), терапевтические – в возрасте старше указанного. Цели профилактики и лечения БЛД — минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, купирование интерстициального отека легких, воспаления, бронхиальной обструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких.

5.1. Респираторная терапия

Применение схемы интубация – сурфактант – экстубация с переводом на СРАР (INSURE) уменьшает потребность в ИВЛ и последующее развитие БЛД. В ряде исследований было показано, что методика малоинвазивного введения сурфактанта (LISA) для профилактики РДС новорожденных также может снижать частоту проведения ИВЛ и формирования БЛД.

ИВЛ необходимо проводить с параметрами, обеспечивающими $PaCO_2$ на уровне 60–65 мм рт. ст., а PaO_2 – 50–70 мм рт. ст. Для адекватной вентиляции пораженных легких, характеризующихся чередованием участков легочной ткани с повышенной (эмфизема) и сниженной (мигрирующие ателектазы) воздушностью, необходимо длительное время вдоха ($\geq 0,6$ сек) и низкая частота (17–20 вдохов в минуту). Для достижения соответствующей минутной вентиляции необходимы большие дыхательные объемы (8–12 мл/кг). Может быть необходимо более высокое положительное давление в конце выдоха (часто более 6–8 см) для адекватного расправления легких и минимизации «воздушных ловушек», развивающихся из-за динамического коллапса дыхательных путей.

При неэффективности традиционной ИВЛ (PaO_2 менее 50 мм рт. ст.; MAP более 10 см вод. ст.; PIP более 25 см вод. ст.; индекс оксигенации (OI) более 12; индекс сатурации (OSI) более 5,6; FiO_2 более 0,4–0,6), при развитии синдрома утечки воздуха (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких и т.д.) показан переход на высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких. Следует избегать гипокемии, так как она связана с повышенным риском БЛД.

Снижение частоты ИВЛ и начало отучения от аппарата ИВЛ не следует начинать до тех пор, пока новорожденный не начнет стабильно прибавлять массу тела. После прекращения ИВЛ ребенка экстубируют и переводят на НСПАР, высокопоточную оксигенацию или оксигенацию через назальные канюли. После перевода на неинвазивную респираторную поддержку требуется длительный период нахождения на ней, отлучение от нее возможно только после достижения FiO_2 менее 0,25–0,3.

Когда потребность в кислороде станет ниже 30 %, то можно переходить на низкопоточную (< 1 л/мин) оксигенацию с помощью носовых канюль. При всех способах респираторной терапии рекомендуют поддерживать уровень SpO_2 90–92 %, а для детей с ЛГ – 93–95 %. Снижение SpO_2 < 90 % недопустимо, поскольку низкое PaO_2 увеличивает летальность.

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью (при SpO_2 < 90–92 %), либо ЛГ – при SpO_2 < 92–95 %, показателе СДЛА по данным ЭхоКГ 1/2–2/3 от системного систолического артериального давления. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ, обеспечивая легочную вазодилатацию и уменьшение ЛСС. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, гастроэзофагеальную рефлюксную

болезнь, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца.

Концентраторы кислорода необходимы детям, у которых отмечаются десатурации как в ночное, так и в дневное время. Кислородотерапия у пациентов с хронической гипоксемией должна быть постоянной, длительной, сопровождаться продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях с помощью концентраторов кислорода. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SpO_2 на уровне не ниже 90–92 %, а у детей с ЛГ/легочным сердцем – не ниже 92–95 %, причем уровни SpO_2 должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SpO_2 в пределах более 90–92 % при дыхании комнатным воздухом в течение 2 часов, а скорость потока кислорода через носовые канюли составляет менее 0,1–0,2 л/мин, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода во время бодрствования. Если показатели SpO_2 в пределах нормы, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна, при этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные значения SpO_2 во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

5.2. Нутритивная поддержка

Выздоровление при БЛД возможно только при адекватном процессе роста легких. В связи с повышенными метаболическими потребностями принципиальное значение имеет обеспечение достаточной калорийности питания, равной 140–150 ккал/кг в сутки. Необходимо стремиться к максимуму калорий в минимальном объеме. Питание может осуществляться парентерально (с введением аминокислот из расчета белка 3–3,5 г/кг в сутки и вводимых отдельно

от аминокислот и глюкозы жировых эмульсий в количестве 2–3 г/кг в сутки) или с помощью назогастрального зонда. Больших объемов жидкости (> 150 мл/кг в сутки) необходимо избегать из-за опасности развития отека легких, особенно при открытом артериальном протоке.

Важно раннее начало минимального энтерального питания (с 0,1–1,0 мл/кг в сутки) для снижения частоты развития БЛД и обеспечения трофики кишечника, а также стимуляция сосания, так как в последующие месяцы могут возникнуть трудности при кормлении через соску. Исключительный приоритет в качестве субстрата энтерального питания при вскармливании недоношенных детей имеет сцеженное грудное молоко/молоко, в которое требуется добавлять обоганитель (фортификатор) до 52 недель ПКВ с учетом нутритивного статуса ребенка, по показаниям (масса ребенка менее 10 перцентиля с учетом скорректированного возраста) можно использовать дольше.

Для искусственного вскармливания рекомендуются смеси для недоношенных детей. Дети с БЛД нуждаются после выписки в смесях с более высокой калорийностью (до 80–100 ккал/100 мл), содержанием белка, минералов для обеспечения скачка роста. Профилактическим действием в виде снижения риска респираторных инфекций обладает вскармливание смесью с олигосахаридами грудного молока (NAN® SUPREME, Nestle, Германия).

5.3. Медикаментозная профилактика и терапия

Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO₂ и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. За счет стимуляции дыхательного центра кофеин

уменьшает потребность в ИВЛ, и опосредованно – вентилятор-ассоциированное повреждение легких, снижая частоту БЛД и продолжительность кислородозависимости, ускоряя экстубацию. У детей с БЛД назначают диуретики для улучшения растяжимости легких, уменьшения сопротивления дыхательных путей и снижения легочного сосудистого сопротивления. Для ингаляций у новорожденных используют компрессионные или мембранные небулайзеры. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В табл. 11 обобщена информация о персонализированной медикаментозной профилактике и терапии БЛД.

5.4. Терапия легочной гипертензии

Лечение ЛГ-БЛД требует адекватной респираторной поддержки и назначения легочных вазодилататоров, смягчающих последствия повышенной постнагрузки на ПЖ. У младенцев с тяжелой ЛГ-БЛД, которым требуется ИВЛ, целесообразно использовать вышеописанную стратегию «открытых» легких, которая направлена на предотвращение несоответствия вентиляции и перфузии и обычно включает применение высоких дыхательных объемов (8–12 мл/кг) с длительными временными паттернами (частота дыхания < 20 в минуту, время вдоха > 0,5 секунд), чтобы преодолеть физиологическое мертвое пространство и улучшить вентиляцию областей с высоким сопротивлением в легких.

Необходимо помнить, что к гипоксемии приводят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аспирация и/или трахеобронхомаляция. У младенцев, выписанных на дополнительной дотации кислорода, следует дождаться разрешения ЛГ по данным ЭхоКГ, а затем полностью отказаться от кислородотерапии.

**Показания и схемы применения лекарственных препаратов для профилактики
и лечения бронхолегочной дисплазии**

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Дексаметазон	<p>1–3 день 0,15 мг/кг/сут, 4–6 день 0,1 мг/кг/сут, 7–8 день 0,05 мг/кг/сут, 9–10 день 0,02 мг/кг/сут, оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сутки от начала лечения, в случае снижения FiO_2, снижения РР в введение дексаметазона продолжается по данной схеме; при отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения дексаметазона на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня (4–6-й день), далее проводится снижение дозы: 7–9-й день – 0,15 мг/кг/сут, 10–12-й день – 0,1 мг/кг/сут, 13–14-й день – 0,05 мг/кг/сут, 15–16-й день – 0,02 мг/кг/сут</p>	<p>Возраст старше 14 суток Длительная зависимость от ИВЛ (более 7 суток) Неудачные попытки экстубации $\text{FiO}_2 > 0,5$ Необходимость высокого РР при ИВЛ $\text{MAP} > 7–10$ см вод. ст. Рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани ИВЛ в 36 недель ПКВ Респираторная поддержка в 40 недель ПКВ</p>

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Будесонид (Пульмикорт)	500 мкг/сут в одну или две (при наличии бронхиальной обструкции) ингаляции	<p>В неонатальном периоде у недоношенных детей с очень высоким риском развития БЛД; при наличии противопоказаний для назначения СГКС</p> <p>У детей с тяжелой БЛД при наличии симптомов бронхиальной обструкции и очевидной клинической пользы от ИГКС в виде снижения выраженности симптомов, улучшения функции легких, снижения числа госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью</p> <p>Подозрение на БА (эмпирическая терапия минимум 2 месяца с оценкой эффекта)</p> <p>БА у детей с БЛД и БЛД в анамнезе (т.е. в возрасте старше 2 лет)</p>
Кофеин	Нагрузочная доза 20 мг/кг/сут с последующим переходом на поддерживающую – 5–10 мг/кг/сут	<p>Всем новорожденным с массой тела < 1250 грамм с первых суток жизни до 33–35 недель ПКВ</p> <p>Раннее назначение кофеина – в тех случаях, когда проводится неинвазивная респираторная терапия и сохраняется высокий риск эндотрахеальной ИВЛ</p>

Лекарственный препарат	Схема применения и дозирование	Показания
Фенотерол + гидробромид + ипратропия бромид (Беродуал)	1 капля/кг на ингаляцию, растворяется в 2–4 мл 0,9 % раствора NaCl 3–4 раза в сутки каждые 6–8 часов	Только при клинически значимой бронхиальной обструкции, в том числе при повторной госпитализации, и/или при непереносимости физической нагрузки и при подтвержденном эффекте в виде снижения ЧДД или увеличения SpO ₂ через 20 минут после ингаляции
Фуросемид (Лазикс)	0,5–1 мг/кг/сут внутривенно, или 2 мг/кг/сут внутрь, разделив дозу на 1–3 раза	Чрезмерная прибавка массы тела Сердечная недостаточность Рецидивирующий отек легких
Гидрохлортиазид (Гипотиазид)	3–4 мг/кг/сут в сутки внутрь, в два приема, максимальная доза 37,7 мг/сут	Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции левого желудочка
Спиронолактон (Верошпирон)	2–4 мг/кг/сут внутрь в два приема (во второй половине дня)	

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; СГКС – системные глюкокортикостероиды; ЧДД – частота дыхательных движений; РР – пиковое давление на выдохе.

Терапия ЛГ основана на клеточных механизмах регуляции тонуса сосудов. В них участвуют: 1) оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанилмонофосфат (цГМФ); 2) эндотелин; 3) простаглицлин. Отправной точкой для всех путей является введение кислорода – известного мощного легочного вазодилататора. Кислородотерапию необходимо использовать для профилактики эпизодов или стойкой гипоксемии с целью поддержания SpO₂ на уровне выше 92 % при подозрении на ЛГ и выше 94–95 % при подтвержденной ЛГ-БЛД. Тяжелая ЛГ может потребовать применения ИВЛ и наложения трахеостомы для профилактики тяжелой десатурации.

Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения ЛСС и правожелудочковой недостаточности (при выявлении гипертрофии и дисфункции ПЖ), которые не связаны с патологией левых отделов сердца или со стенозом легочных вен, венозной ЛГ. Необходимо помнить, что венозная ЛГ – противопоказание для ЛАГ-специфической терапии.

Согласно рекомендациям Европейской сети по педиатрическим легочным сосудистым заболеваниям (European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network) 2016 г., лекарственная терапия ЛГ должна носить ступенчатый характер. В качестве препарата первого выбора рекомендуется использовать силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа. Вопрос о его назначении может рассматриваться в случае, если 4-недельная кислородотерапия для целевого SpO₂ более 95 % при подтвержденной ЛГ не приводит к снижению СДЛА при контрольном измерении или, в соответствии с рекомендациями экспертов по ЛГ-БЛД PRHNet США и Канады (2017), если СДЛА превышает 2/3 от ССАД. Силденафил применяется в стартовой дозе 1–1,2 мг/кг/сут в 3–4 введения *per os*. При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза силденафила под контролем ЭхоКГ

может быть постепенно увеличена до достижения нормальных значений СДЛА; максимальная доза препарата, в соответствии с отечественными рекомендациями, составляет 8 мг/кг/сут.

При назначении силденафила рекомендуется постоянный контроль ССАД и уровня оксигенации, эффективность лечения позволяет оценить ЭхоКГ с определением СДЛА. Поскольку эффект от применения силденафила наступает уже через 15 минут после его приема, ЭхоКГ и коррекция дозы могут проводиться ежедневно. Терапия силденафилом приводит к улучшению SpO₂ и эхокардиографических параметров у большинства пациентов с ЛГ-БЛД.

При определенной по данным Эхо-КГ неэффективности терапии силденафилом в максимальной дозе через 4 недели от начала приема препарата, развитии побочных эффектов, повышении сывороточного уровня NT-proBNP рекомендуется применение ингибитора эндотелиновых рецепторов А и В бозентана. Препарат следует назначать в начальной дозе 2 мг/кг/сут в два приема на 4 недели с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень. В последующем при отсутствии значимого (более чем втроекратного) повышения уровня печеночных трансаминаз бозентан может применяться в постоянной поддерживающей дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом. Принципиальным является использование оригинальных препаратов. При трактовке повышения уровня NT-proBNP в сыворотке крови необходимо соблюдать осторожность, поскольку концентрация данного пептида может повышаться также при растяжении объемом крови левых отделов сердца, вызванном большим открытым артериальным протоком, и почечной недостаточности.

Через 4–6 недель применения бозентана при ухудшении состояния или отсутствии положительной динамики, подтвержденном результатами катетеризации правых отделов сердца и вазореактивного теста, следующим шагом терапии является

назначение ингаляций NO (iNO) в дозе 10–20 ppm. iNO необходимо использовать при кризах ЛГ и отменять после стабилизации состояния. При отмене iNO может быть полезным проведение терапии силденафилом. После прекращения iNO выполняется мониторинг SpO₂.

При ведении пациентов с ЛГ-БЛД чрезвычайно важен междисциплинарный подход. Показано, что лечение ЛГ-БЛД многопрофильной командой неонатологов, пульмонологов, кардиологов, диетологов и специалистов по респираторной поддержке улучшает результаты, включая показатели выживаемости до выписки, койко-дня и увеличения массы тела у младенцев с БЛД. Отмена силденафила, бозентана проводится постепенно под контролем клинического состояния пациента (исчезновение клинических признаков ЛГ, нормализация прибавок массы тела, показателей SpO₂, СДЛА по данным ЭхоКГ).

ГЛАВА 6

ПРОГНОЗ, ПОСЛЕДСТВИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ И АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

6.1. Прогноз и последствия bronхолегочной дисплазии

Чем меньше гестационный возраст, тем выше риск развития БЛД. Дети, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 недель ПКВ, имеют высокую вероятность того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых двух лет жизни и старше, включая потребность в длительной домашней кислородотерапии.

Смертность при БЛД в среднем составляет 4,1 % у детей первых 3 месяцев жизни, 1,2–2,6 % — на первом году жизни. Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются ЗВУР плода; продолжительная ИВЛ, в частности более 6 месяцев; внутрижелудочковое кровоизлияние с потребностью в шунтировании; ЛГ и легочное сердце; необходимость дотации кислорода в возрасте старше года; наличие нескольких хронических заболеваний.

Вместе с тем у большинства больных с возрастом состояние улучшается. Как правило, большинство детей старше 2 лет не предъявляют респираторных жалоб и не имеют стойких аускультативных симптомов при объективном исследовании. Дети с БЛД в анамнезе могут испытывать респираторные проблемы (одышка) на фоне физической нагрузки или гипоксии.

Морфологические и, соответственно, резидуальные рентгенологические изменения при тяжелой БЛД сохраняются, вероятно, пожизненно, поэтому нет смысла в контрольных рентгенологических исследованиях в динамике. КТ-исследование

обнаруживает следующие структурные изменения в легочной ткани у детей с БЛД в анамнезе: неравномерность пневматизации/мозаичность перфузии; фиброзные и интерстициальные изменения (фиброзные тяжи); гиповентиляцию, сегментарные ателектазы, дистелектазы; буллезные изменения.

Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет частое развитие бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У части лиц, родившихся глубоко недоношенными, долгое время на протяжении жизни фиксируется снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), даже если у них не было БЛД. У подростков и молодых взрослых с БЛД в анамнезе снижены ОФВ1, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС50). В основе нарушений функции легких, респираторных проявлений и последствий недоношенности и БЛД лежит дисананпсис дыхательных путей. В настоящее время под термином «дисананпсис» (англ. dysanapsis) понимают несоответствие размера или роста дыхательных путей объему или росту паренхимы легких, при этом диаметр дыхательных путей диспропорционально меньше объема паренхимы легких. Считается, что дисананпсис развивается преимущественно в детстве, когда дыхательные пути отстают в развитии от паренхимы легких.

У детей с БЛД повышен риск апноэ недоношенных (до 44–48 недель ПКВ), задержки роста и нервно-психического развития, синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Клинические респираторные последствия БЛД включают острые бронхиолиты тяжелого течения (часто требуют госпитализации, назначения кислородотерапии, проведения ИВЛ), повторные эпизоды бронхиальной обструкции, хроническую дыхательную недостаточность (ХДН), бронхиальную астму,

облитерирующий бронхиолит, эмфизему легких, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). БЛД – фактор риска развития ХОБЛ у взрослых, даже при отсутствии активного курения. Важна профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие данного заболевания, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями. К профессиям, связанным с повышенным риском ХОБЛ, относятся шахтеры; строительные рабочие, связанные с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

6.2. Облитерирующий бронхиолит

Основным последствием тяжелой БЛД в возрасте старше 2 лет жизни при сохранении респираторных симптомов, а также ХДН является облитерирующий бронхиолит (ОБ). Его частота в исходе БЛД составляет 6–17 %, являясь максимальной у больных с тяжелой БЛД. Предрасполагающим фактором к развитию данного последствия БЛД является синдром хронической аспирации на фоне органического поражения ЦНС. Облитерирующий бронхиолит у детей с БЛД может развиваться как последствие тяжелого острого бронхиолита или пневмонии. Факторами риска постинфекционного ОБ являются такие характеристики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, как госпитализация более 30 дней, потребность в ИВЛ и гиперкапния. ОБ может сочетаться с бронхоэктазами, частота которых у детей с БЛД в анамнезе может достигать 7–17,5 %. Диагноз ОБ у ребенка в исходе БЛД может быть установлен только при наличии респираторных симптомов. При отсутствии симптомов и наличии КТ-признаков при формулировке диагноза указываются только морфологические изменения (например, эмфизема, локальный пневмосклероз).

Терапия ОБ включает использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с ингаляционными бронходилататорами (предпочтительно М-холинолитик атронт), если на последние есть ответ (назначаются при обострении ОБ, персистирующей бронхиальной обструкции). При наличии у ребенка бронхоэктазов и признаков бактериального воспаления (обострение бронхоэктазов) показано назначение антибиотиков. В качестве длительной противовоспалительной терапии используют также макролиды (азитромицин из расчета 5–10 мг/кг/сут один раз в 3 дня – 1 день даем, 2 дня перерыв) курсом не менее 6 месяцев с оценкой эффективности терапии.

6.3. Бронхиальная астма

Частота бронхиальной астмы (БА), подтвержденной результатами аллергодиагностики, у детей с БЛД составляет 10 %. По данным мета-анализа, БЛД и недоношенность повышают риск развития БА в 1,8 и 2,2 раза соответственно. К группе риска формирования БА в исходе БЛД и недоношенности относятся дети, рожденные кесаревым сечением, поздние недоношенные (34–36 недель), пациенты с тяжелой БЛД, дети с отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным аллергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, аллергический ринит), эозинофилией (выше 5 %) в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте старше 2 лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, ИГКС.

Для подтверждения диагноза БА, в соответствии с рекомендациями Практической аллергологической педиатрической группы по астме (Practical Allergology Pediatric Asthma Group, PRACTALL), обязательно определение специфических IgE к ингаляционным (бытовым, плесневым, пыльцевым) аллергенам, положительными результаты обследования

считаются при концентрации специфических IgE выше 0,7 кЕ/л (2-й класс и выше). При проведении исследования функции внешнего дыхания (в возрасте старше 6 лет) у детей с БЛД в анамнезе необходимо иметь в виду возможность выявления обструктивных нарушений, положительного бронхолитического теста независимо от наличия БА. Терапия астмы проводится по общим принципам. В качестве базисной противовоспалительной контролирующей терапии БА назначаются ИГКС.

6.4. Амбулаторное ведение больных

Ребенок с БЛД может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение при условии, что рентгенографическая картина в легких стабильна в динамике, наблюдаются самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела, отсутствуют клинико-лабораторные признаки инфекции. Ребенок не нуждается в дополнительном кислороде в случае, если SpO₂ выше 90–92 % при дыхании атмосферным воздухом. Если показатели SpO₂ ниже 90–92 %, ребенок нуждается в проведении длительной домашней кислородотерапии.

После выписки из неонатального стационара при тяжелой БЛД могут отмечаться симптомы БЭН, дыхательной недостаточности (экспираторная или смешанная одышка, тахипноэ, при этом необходимо помнить, что до достижения недоношенным ребенком ПКВ 48 недель частота дыхания в норме может составлять до 60 в минуту) и бронхиальной обструкции (свистящие хрипы, распространенная или локальная крепитация, отражающая поражение малых дыхательных путей, бронхиол и легочного интерстиция).

Рекомендуется минимизировать контакты с инфекционными больными, воздействие аэрополлютантов, исключить пассивное и с возрастом активное курение, включая курение электронных сигарет, вакцинация в соответствии с Нацио-

нальным календарем, иммунопрофилактика инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Всем детям с БЛД первого года жизни и детям с БЛД второго года жизни, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев до начала иммунопрофилактики (данная терапия может включать в себя дополнительный кислород, системные стероиды и/или ИГКС, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики) показана пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью паливизумаба (Синагис).

На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводятся обязательный регулярный контроль массо-ростовых прибавок с соответствующей коррекцией питания при развитии БЭГ. При осмотре больных особое внимание следует обращать на степень выраженности симптомов ХДН, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В амбулаторном наблюдении пульмонолога нуждаются:

- больные с тяжелой БЛД, т.е. находившиеся на ИВЛ/НСРАР в 36 недель ПКВ или в 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста) при наличии респираторных симптомов;

- больные с клиническими признаками ХДН (тахипноэ, одышка), ЛГ;

- больные с возобновлением респираторных симптомов, повторных эпизодов после «светлого промежутка», что характерно для развития БА и требует ее исключения.

Особого внимания после выписки заслуживают дети с тяжелой БЛД с симптомами ХДН, получающие кислородотерапию и имеющие осложнения заболевания. Данные пациенты нуждаются в контроле SpO₂. Показания для назначения медикаментозной терапии детям с БЛД на амбулаторном этапе представлены в табл. 11.

Необходимость в повторном проведении рентгенографии органов грудной клетки может возникнуть при подозрении на пневмонию.

В возрасте старше 5 лет при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуют исследование функции внешнего дыхания, включая проведение бронхолитической пробы.

Ряд детей с БЛД нуждаются в установлении инвалидности, присвоении паллиативного статуса. У детей с БЛД в возрасте до 5 лет определение степени нарушения/ограничения жизнедеятельности основывается главным образом на результатах клинической оценки симптомов и физикального обследования. В направлении в учреждение медико-социальной экспертизы и оформлении инвалидности нуждаются кислородозависимые дети с тяжелой БЛД с развитием ХДН II степени и гипоксемией (SpO_2 75–89 %, $PaO_2 \geq 40$ –59 мм рт. ст.), ЛГ и легочного сердца. Данные категории пациентов нуждаются в льготном лекарственном обеспечении, обеспечении средствами доставки препаратов в дыхательные пути (небулайзерами, спейсерами), концентраторами кислорода и пульсоксиметрами. Такие дети также первые кандидаты для иммунопрофилактики РСВ-инфекции паливизумабом. Инвалидность в связи с БЛД может быть установлена детям до достижения двухлетнего возраста, после двух лет инвалидность может быть установлена в связи с неблагоприятным исходом БЛД, сопровождающимся ХДН (ОБ) или альтернативным заболеванием.

Детям с ХДН II, III степени, находящимся на длительной домашней кислородотерапии, домашней, хронической ИВЛ, показано присвоение паллиативного статуса, который может быть снят при отлучении ребенка от концентратора кислорода, ИВЛ.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение бронхолегочной дисплазии.
2. Каковы диагностические критерии бронхолегочной дисплазии?
3. Каковы диагностические критерии осложнений бронхолегочной дисплазии?
4. Дайте характеристику классификации бронхолегочной дисплазии по тяжести течения.
5. Как классифицируют и какие существуют факторы риска развития бронхолегочной дисплазии?
6. Опишите патогенез и патоморфологические стадии бронхолегочной дисплазии.
7. Чем обусловлена эмфизема легких у детей с бронхолегочной дисплазией?
8. В чем состоят особенности патогенеза и патоморфологии новой бронхолегочной дисплазии?
9. Что вам известно о вкладе генетических факторов в развитие бронхолегочной дисплазии?
10. Дайте клиническую характеристику проявлений бронхолегочной дисплазии.
11. Какие изменения в лабораторных тестах при бронхолегочной дисплазии возможны?
12. Какие типичные рентгенологические изменения при бронхолегочной дисплазии вам известны?
13. Какие рентгенологические стадии развития заболевания предложил W.H. Northway?
14. В каких случаях требуется выполнение компьютерной томографии детям с бронхолегочной дисплазией?
15. Какая рентгенографическая шкала оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии вам известна? Охарактеризуйте.
16. С какими состояниями и заболеваниями проводится дифференциальная диагностика бронхолегочной дисплазии?

17. Приведите примеры заболеваний, коморбидных бронхолегочной дисплазии, в зависимости от вида коморбидности.

18. Дайте определение и перечислите диагностические критерии легочной гипертензии, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией.

19. Какие факторы риска развития легочной гипертензии у младенцев с бронхолегочной дисплазией вам известны?

20. Какая клиническая картина характерна для легочной гипертензии?

21. Назовите эхокардиографические признаки легочной гипертензии.

22. Укажите особенности проведения эхокардиографического скрининга легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией.

23. Что является золотым стандартом диагностики легочной гипертензии? Охарактеризуйте данное исследование.

24. Укажите особенности респираторной терапии при бронхолегочной дисплазии.

25. Укажите особенности нутритивной поддержки у детей с бронхолегочной дисплазией.

26. В чем заключаются основные цели и принципы профилактики бронхолегочной дисплазии?

27. Каким пациентам с бронхолегочной дисплазией показано назначение дексаметазона?

28. Каким пациентам с бронхолегочной дисплазией показано назначение будесонида?

29. Каким пациентам с бронхолегочной дисплазией показано назначение ингаляционных бронхолитиков?

30. Каким пациентам с бронхолегочной дисплазией показано назначение диуретиков?

31. Какие последствия бронхолегочной дисплазии вам известны?

32. Назовите принципы амбулаторного ведения детей с бронхолегочной дисплазией.

ТЕСТЫ

Выберите один правильный ответ.

1. Самым частым хроническим заболеванием легких у детей первого года жизни в развитых странах является:

- а) бронхиальная астма;
- б) муковисцидоз;
- в) бронхолегочная дисплазия;
- г) облитерирующий бронхиолит.

2. Профилактику развития бронхолегочной дисплазии дексаметазоном у детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении рекомендуется начинать не ранее

- а) 7-го дня жизни;
- б) 14-го дня жизни;
- в) 21-го дня жизни;
- г) 28-го дня жизни.

3. Основным этиологическим агентом тяжелых острых бронхоолитов у детей с бронхолегочной дисплазией является:

- а) вирус гриппа;
- б) вирус парагриппа;
- в) респираторно-синцитиальный вирус;
- г) энтеровирус.

4. В общем клиническом анализе крови для детей с бронхолегочной дисплазией характерны:

- а) анемия;
- б) нейтрофилез;
- в) эозинофилия;
- г) все перечисленное.

5. На рентгенограммах органов грудной клетки детей с бронхолегочной дисплазией можно обнаружить:

- а) эмфизему;
- б) ателектазы;
- в) снижение пневматизации;
- г) все перечисленное.

6. Получены доказательства эффективности в виде снижения частоты развития бронхолегочной дисплазии от применения следующих вмешательств:

- а) малоинвазивное введение сурфактанта;
- б) дексаметазон;
- в) кофеин;
- г) все перечисленные.

7. II степени тяжести хронической дыхательной недостаточности соответствует следующий показатель периферической сатурации (насыщения крови) кислородом SpO_2 :

- а) 95–98 %.
- б) 90–94 %;
- в) 75–89 %;
- г) < 75 %.

8. Последствиями бронхолегочной дисплазии могут быть все перечисленные заболевания, за исключением следующего:

- а) облитерирующий бронхиолит;
- б) бронхиальная астма;
- в) первичная цилиарная дискинезия;
- г) хроническая обструктивная болезнь легких.

9. Постановить диагноз «бронхолегочная дисплазия» можно в возрасте не ранее:

- а) 7 суток жизни;
- б) 14 суток жизни;
- в) 21 суток жизни;
- г) 28 суток жизни.

10. Оценка степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей с гестационным возрастом при рождении менее 32 недель проводится:

- а) при рождении;
- б) в 28 суток жизни;
- в) в 32 недели постконцептуального возраста;
- г) в 36 недель постконцептуального возраста.

11. Диагностическим критерием легочной гипертензии при катетеризации правых отделов сердца у младенцев является показатель среднего давления в легочной артерии выше:

- а) 10 мм рт. ст.;
- б) 15 мм рт. ст.;
- в) 20 мм рт. ст.;
- г) 25 мм рт. ст.

12. Диагностическим критерием легочной гипертензии является отношение систолического давления в легочной артерии к системному систолическому артериальному давлению:

- а) выше $1/3$;
- б) выше $1/2$;
- в) выше $2/3$;
- г) выше 1.

13. Диагностическим критерием тяжелой легочной гипертензии является отношение систолического давления в легочной артерии к системному систолическому артериальному давлению:

- а) выше $1/3$;
- б) выше $1/2$;
- в) выше $2/3$;
- г) выше 1.

14. Для терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией используются:

- а) кислородотерапия;
- б) силденафил;
- в) бозентан;
- г) все перечисленное.

15. Препаратом первого выбора в терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией является:

- а) каптоприл;
- б) силденафил;
- в) бозентан;
- г) оксид азота.

16. Для оценки физического развития недоношенных детей используются:

- а) формула Тура;
- б) шкала Сильвермана;
- в) центильная таблица INTERGROWTH-21;
- г) шкала Балларда–Новака.

17. Максимальная частота развития бронхолегочной дисплазии характерна для детей, родившихся на сроке беременности:

- а) 24–25 недель;
- б) 26–27 недель;
- в) 28–29 недель;
- г) 30–31 неделя.

18. Целевой диапазон SpO_2 у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, осложненной легочной гипертензией, составляет:

- а) 85–89 %;
- б) 90–92 %;
- в) 92–95 %;
- г) 90–100 %.

19. Целевой диапазон SpO_2 у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией без легочной гипертензии составляет:

- а) 85–89 %;
- б) 90–92 %;
- в) 92–95 %;
- г) 90–100 %.

20. Проявлениями бронхиальной обструкции при аускультации легких у детей с бронхолегочной дисплазией являются рассеянные:

- а) свистящие хрипы;
- б) влажные мелкопузырчатые хрипы;
- в) крепитация;
- г) все перечисленное.

21. К эндогенным немодифицируемым факторам риска бронхолегочной дисплазии относится:

- а) недоношенность;
- б) дефицит сурфактанта;
- в) надпочечниковая недостаточность;
- г) уреаплазменная инфекция.

22. Лабораторным маркером, используемым для оценки легочной гипертензии, является:

- а) С-реактивный белок;
- б) прокальцитонин;
- в) NT-proBNP;
- г) щелочная фосфатаза.

23. Диагностическим критерием бронхиальной астмы у детей в соответствии с согласительным документом PRACTALL является:

- а) снижение уровня IgA в сыворотке крови;
- б) повышение уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови;
- в) обнаружение диагностического уровня специфических IgE в сыворотке крови к ингаляционным аллергенам;
- г) прирост ОФВ1 больше 12 % при проведении бронходилатационного теста.

24. Стартовая суточная доза силденафила для лечения легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией составляет:

- а) 1 мг/кг;
- б) 2 мг/кг;
- в) 3 мг/кг;
- г) 4 мг/кг.

25. Кофеин назначается детям с бронхолегочной дисплазией до исполнения постконцептуального возраста:

- а) 28–30 недель;
- б) 31–32 недели;
- в) 33–35 недель;
- г) 36–38 недель.

Ответы

1. в	6. г	11. в	16. в	21. а
2. а	7. в	12. а	17. а	22. в
3. в	8. в	13. в	18. в	23. в
4. г	9. г	14. г	19. б	24. а
5. г	10. г	15. б	20. г	25. в

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Мальчик от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре, эклампсией. На сроке 17 недель проводилась терапия по поводу уреаплазмоза, однако при контрольном исследовании мазка из влагалища методом полимеразной цепной реакции на сроке 24 недель уреаплазма была обнаружена вновь.

Роды на 28-й недели путем кесарева сечения. Воды светлые. Масса тела при рождении – 990 грамм, длина – 33 см, оценка по шкале Апгар – 4/5 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет РДС новорожденных, в связи с чем ребенок был переведен на ИВЛ. С рождения находился на ИВЛ в течение 20 суток с «жесткими» параметрами. В 2 недели оперирован по поводу гемодинамически значимого открытого артериального протока (клипирование).

Проведение ИВЛ осложнилось пневмонией. В возрасте 45 суток жизни ребенок был экстубирован. При осмотре ребенка в возрасте 2 месяцев 7 дней (ПКВ – 37 недель) находится в отделении патологии новорожденных, состояние тяжелое. В покое отмечается периоральный, периорбитальный цианоз. Мальчик остается кислородозависимым: SpO_2 90–92 % в покое при подаче увлажненного кислорода через кислородную палатку (FiO_2 выше 30 %), при отлучении от кислорода и беспокоействе SpO_2 снижается до 84–85 %. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура. При аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, рассеянные сухие хрипы.

Рентгенография грудной клетки: очагово-инфильтративных изменений нет. Легочные поля повышенной прозрачности, отмечается чередование лентообразных уплотнений с участками вздутия легочной ткани. Сосудистый рисунок не

прослеживается на периферии. Сердце расположено срединно, контур его нечеткий, кардиоторакальный индекс – 0,65 (норма – до 0,6).

ЭхоКГ: данных за врожденный порок сердца не получено. Трикуспидальная регургитация 2+. Систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст.

Вопросы:

1. Установите диагноз.
2. Перечислите критерии постановки диагноза.
3. Какие факторы риска данного заболевания присутствуют у ребенка?
4. Какой критерий используется для оценки тяжести заболевания? Оцените тяжесть заболевания у пациента.
5. Развитие какого осложнения можно заподозрить у ребенка? Обоснуйте.
6. Какие лекарственные препараты используются для лечения заболевания?

Ответы:

1. Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение.
2. Недоношенность (гестационный возраст < 32 недель), потребность в респираторной терапии СРАР с FiO₂ 0,3 в возрасте 36 недель ПКВ.
3. Недоношенность, ЭНМТ, мужской пол, респираторный дистресс-синдром новорожденных, функционирующий открытый артериальный проток, ИВЛ в течение 20 суток с «жесткими» параметрами.
4. Тяжелое течение. Потребность в кислороде более 30 %.
5. Легочная гипертензия. Систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст. по данным эхокардиографии.
6. Системные ГКС (дексаметазон), ИГКС (будесонид), кофеин, фенотерола гидробромид+ипратропия бромид, фуросемид, гидрохлортиазид (гипотиазид), спиронолактон.

Задача № 2

Мальчик от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре, эклампсией. Роды на 25-й неделе гестации путем кесарева сечения. При рождении масса тела 760 грамм, длина тела 30 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. В родильном зале проводилась респираторная терапия с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях. Далее, учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, на 20-й минуте вводился препарат экзогенного сурфактанта Куросурф с положительным эффектом.

Анамнез. В отделении реанимации и интенсивной терапии ребенку с течением РДС ввиду нарастания дыхательных нарушений с оценкой по шкале Сильвермана 4 балла начата ИВЛ. Далее продолжена ИВЛ в режиме высокочастотной осцилляторной вентиляции (ВЧОВЛ). Проводилось обследование при поступлении в динамике. Получал несколько курсов антибактериальной терапии, направленных на лечение врожденной пневмонии. ИВЛ в режиме ВЧОВЛ продолжалось в течение 15 суток жизни, с 16-х суток жизни в течение 14 дней жизни продолжалась традиционная ИВЛ, с 29-х суток переведен на неинвазивную респираторную терапию. В возрасте 30 дней – осложнение в виде некротизирующего энтероколита, перфорация подвздошной кишки. Проведена операция резекции участка кишки и выведение илеостомы. В послеоперационном периоде находился на традиционной ИВЛ до 40 дней. С 41-х суток жизни переведен на неинвазивную респираторную терапию. С 65-х суток жизни находится на респираторной терапии методом СРАР с FiO_2 0,3.

Объективный статус. Возраст 77-е сутки жизни. Респираторная терапия: СРАР FiO_2 0,3, ЧСС 175 ударов в минуту, ЧДД 50 в минуту, SpO_2 93–96 %, Артериальное давление (АД) 81/53 мм рт. ст. Состояние ребенка тяжелое. Сохраняются дыхательные нарушения при нагрузке: 2 балла по шкале

Сильвермана. В покое оксигинируется устойчиво, при нагрузке сохраняется лабильность оксигенации, снижение SpO₂ до 85 %, восстанавливается самостоятельно. Эпизодов апноэ нет. Грудная клетка симметричная, умеренно вздута. Аускультативно дыхание симметрично проводится с двух сторон, выслушиваются единичные проводные хрипы.

Рентгенография грудной клетки: на рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции с двух сторон легочной рисунок усилен, буллезные вздутия, чередующиеся с лентообразными уплотнениями.

ЭхоКГ: правые отделы сердца увеличены, трикуспидальная регургитация 2+. Систолическое давление в легочной артерии – 55 мм рт. ст.

Вопросы:

1. Установите диагноз.
2. Обоснуйте диагноз.
3. План обследования ребенка.
4. В чем заключается тактика ведения и лечения ребенка?
5. Какое осложнение развилось у ребенка по данным эхокардиографии?
6. В чем заключается профилактика формирования бронхолегочной дисплазии?

Ответы:

1. Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение.
2. Недоношенность (гестационный возраст < 32 недель), потребность в респираторной терапии СРАР с FiO₂ 0,3 в 36 недель ПКВ.
3. Пульсоксиметрия, контроль артериального давления, исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови.
4. Продолжение кислородотерапии с целевым уровнем SpO₂ выше 95 %, показана терапия ингаляционными глюкокортикостероидами, адекватная нутритивная поддержка.

5. Легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 55 мм рт. ст.), легочное сердце.

6. Применение схемы интубация – сурфактант – экстубация с переводом на СРАР (INSURE) уменьшает потребность в ИВЛ и последующее развитие БЛД.

Задача № 3

Ребенок от I беременности с угрозой прерывания на сроке 20 недель гестации. Роды I, преждевременные на сроке 32 недель. При рождении: масса тела 1600 грамм, длина тела 43 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. В родильном зале проводилось сцеживание пуповины, респираторная терапия с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях. В отделение реанимации ребенок был доставлен на неинвазивной ИВЛ. В первые 2 ч жизни вводился препарат экзогенного сурфактанта Куросурф, находится в отделении патологии новорожденных в течение 8 дней. Получает оксигенотерапию 30 % кислородом.

Анамнез. Продолжена ИВЛ в режиме ВЧОВЛ в течение 15 суток жизни, с 16-х суток жизни в течение 15 дней жизни продолжалась неинвазивная респираторная терапия (неинвазивная ИВЛ, СРАР). С 40 суток жизни переведен на респираторную терапию через высокопоточные назальные канюли.

Объективный статус. Возраст: 56-е сутки жизни. Респираторная терапия: назальные канюли, FiO_2 0,3, поток 6 л/мин, ЧСС 165 ударов в минуту, ЧДД 66–70 в минуту, SpO_2 90–93 %, АД 71/53 мм рт. ст. Состояние ребенка тяжелое. В покое оксигенируется устойчиво, при нагрузке сохраняется лабильность оксигенации, восстанавливается самостоятельно. Эпизодов апноэ нет. Патологической неврологической симптоматики нет. Кожа чистая бледно-розовая. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые, влажные. Грудная клетка симметричная, умеренно вздута. Аускультативно дыхание симметрично проводится с двух сторон, выслушиваются

сухие свистящие хрипы. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации, перистальтика выслушивается. Энтеральное питание продолжено из расчета 160 мл/кг/сутки, через зонд капельно за 60 минут, усваивает. По желудочному зонду без патологического отделяемого. Стул регулярный. Диурез удовлетворительный.

Вопросы:

1. Установите диагноз.
2. Какие методы лабораторно-инструментальной диагностики следует провести ребенку?
3. В каком возрасте определяется степень тяжести заболевания?
4. В чем заключается тактика ведения и лечения ребенка?
5. Каким препаратом и против какой инфекции ребенку требуется пассивная иммунизация?
6. Каков прогноз у данного ребенка?

Ответы:

1. Бронхолегочная дисплазия, среднетяжелое течение.
2. Исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови, клинический анализ крови, рентгенография грудной клетки, пульсоксиметрия, эхокардиография.
3. Для детей с гестационным сроком ≥ 32 недель заболевания определяется на 56-й день жизни.
4. Продолжить кислородотерапию, мониторингирование SpO₂, адекватную нутритивную поддержку, ингаляционные бронхолитики, ИГКС.
5. Ребенку необходима пассивная иммунизация паливизумабом против респираторно-синтициальной вирусной инфекции.
6. Дети, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 недель ПКВ, имеют высокую вероятность того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых двух лет жизни и старше, включая потребность в длительной домашней кислородотерапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ И РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

1. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р. Полина; пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. 672 с.

2. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М., 2020. 176 с.

3. Брыксина Е.Ю., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., и др. Неинвазивная респираторная терапия у новорожденных и длительная домашняя кислородотерапия / под ред. Е.Ю. Брыксиной, Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2022. 126 с.

4. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М., Карпова А.Л. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: когда, кому, как?: учебно-методическое пособие в вопросах и ответах / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М., 2019. 44 с.

5. Ленюшкина А.А., Овсянников Д.Ю., Рындин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в неонатальном периоде. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 593–610.

6. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.В. и др. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2016. 384 с.

7. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А. и др. Неонатальная пульмонология: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М., 2022. 168 с.

8. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 504 с.

9. Савва Н.Н., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. и др. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: медицинское сопровождение на дому / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.Н. Саввы. М.: Проспект, 2020. 120 с.

10. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: руководство / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.Н. Володина, И.В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2014. 176 с.

11. Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., Давыдова И.В. и др. Функциональная диагностика и клиническая респираторная патофизиология бронхолегочной дисплазии: от младенцев до взрослых: монография / под ред. Е.Г. Фурмана, Д.Ю. Овсянникова. Москва – Пермь: Изд. Перм. нац. исслед. политех. ун-та, 2020. 167 с.

Дополнительная литература

1. Алтит Г., Дансеа А., Ренауд К. и др. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (15). С. 24–38.

2. Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований. Кремлевская медицина // Клинический вестник. 2021. № 1. С. 90–99.

3. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Самсонович И.Р., Петрайкина Е.Е. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»: генетика, патогенез, клиническая картина, терапия // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 1. С. 43–49.

4. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 50–68.

5. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // Педиатр. 2016. № 2. С. 164–169.

6. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых // Пульмонология. 2017. № 27 (1). С. 87–96.

7. Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А. и др. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 5–9.

8. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений // Педиатрия. 2019. № 98 (5). С. 85–93.

9. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. № 100 (5). С. 82–89.

10. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. № 66 (3). С. 20–26.

11. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М. и др. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. № 7 (3). С. 27–39.

12. Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. № 7 (3). С. 46–58.

13. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. № 17 (2). С. 101–24.

14. Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2012. № 91 (2). С. 102–107.

15. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Нароган М.В. и др. Синдром Вильсона-Микити: обзор литературы и клинические наблюдения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 3. С. 59–66.

16. Овсянников Д.Ю., Ахвледиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 55–73.

17. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 34–49.

18. Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. № 97 (1). С. 152–161.

19. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. № 6 (3). С. 74–98.

20. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Павлинова Е.Б. и др. Фармакотерапия бронхолегочной дисплазии: персонифицированный подход // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. № 99 (2). С. 133–143.

21. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Даниэл-Абу М.И., Карпенко М.А. Рентгенодиагностика бронхолегочной

дисплазии: обзорная рентгенография грудной клетки // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. № 8 (3). С. 39–49.

22. Овсянников Д.Ю., Назарова Т.И., Давыдова И.В., Ахвердиева Ф.Э. Небулайзерная терапия. Педиатрия: учебник: в 5 т. / под ред. Д.Ю. Овсянникова. Т. 2. Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. М.: РУДН, 2021. С. 202–214.

23. Овсянников Д.Ю., Кешишян Е.С., Кршеминская И.В., Быстрова О.В. Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. № 67 (3). С. 34–38.

24. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Даниэл-Абу М. и др. Структура педиатрических пациентов, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, и частота ее назначения при различных хронических заболеваниях легких: результаты многоцентрового исследования // Практика педиатра. 2022. № 4. С. 22–29.

25. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Мирошниченко В.П. и др. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // Доктор.Ру. 2022. № 21 (7). С. 12–19.

26. Овсянников Д.Ю., Цвєрава А.Г., Кршеминская И.В. и др. Пациенты с бронхолегочной дисплазией – группа риска тяжелого течения острого бронхоолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. № 10 (4). С. 63–74.

27. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Современные представления об облитерирующем бронхоолите у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. № 99 (2). С. 133–143.

28. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А. Клинико-анамнестические и молеку-

лярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019. № 98(6). С. 78–85.

29. Попов С.Д., Караваева С.А., Омельченко Т.В., Ильина Н.А. Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения // Пульмонология. 2010. № 4. С. 119–122.

30. Хиггинс Р.Д., Джоб А.Х., Косо-Томас М., и др. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. № 7 (1). С. 71–82.

31. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В., и др. Симонина О. И., Цыгина Е. Н., Смирнов И. Е. Патент на изобретение № 2401066 от 10.10.2010 г. «Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии». М., 2010.

32. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia // J. Pediatr. 2017. Vol. 181. P. 12–28.e1.

33. Akat A., Yilmaz S.S., Ugurel O.M. et al. Bronchopulmonary dysplasia and wnt pathway-associated single nucleotide polymorphisms // Pediatr. Res. 2022 Sep. Vol. 92, no. 3. P. 888–898.

34. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 5–34.

35. Bondar V.A., Pushkov A.A., Basargina M.A. et al. Clinical Cases of Newborns with Severe Respiratory Failure // Res. Pediatr. Neonatol. 2022. Vol. 7, no. 2. P. 000657.

36. Greenough A., Kavvadia K., Johnson A. H. et al. A new simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants // British J. Radiol. 1999. Vol. 72. P. 530–533.

37. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference

to congenital cardiac septal defects // *Circulation*. 1958. Vol. 18, no. 4, part 1. P. 533–547.

38. Jobe A. H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.

39. Levy P.T., Levin J., Leeman K.T. et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 27, no. 4. P. 101351.

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

Учебное издание

**Овсянников Дмитрий Юрьевич
Давыдова Ирина Владимировна
Савостьянов Кирилл Викторович
Пушков Александр Алексеевич**

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Редактор *И.Л. Панкратова*
Технический редактор, компьютерная верстка,
дизайн обложки *Н.А. Ясько*

Тематический план изданий учебной
и научной литературы 2023 г., № 42

Подписано в печать 20.09.2023 г. Формат 60×84/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,23. Тираж 500 экз. Заказ 481

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3.
Тел.: 8 (495) 955-08-74. E-mail: publishing@rudn.ru