

## **Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии**

Антонов А.Г.<sup>1</sup>, Бойцова Е.В.<sup>2</sup>, Володин Н.Н.<sup>3</sup>, Гребенников В.А.<sup>4</sup>, Давыдова И.В.<sup>5</sup>, Дегтярев Д.Н.<sup>1</sup>, Дегтярева М.В.<sup>4</sup>, Иванов Д.О.<sup>6</sup>, Ионов О.В.<sup>1</sup>, Левадная А.В.<sup>1</sup>, Овсянников Д.Ю.<sup>7</sup>, Петрова Н.А.<sup>6</sup>, Рындин А.Ю.<sup>1</sup>, Солдатова И.Г.<sup>4</sup>, Чубарова А.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, Москва,

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва,

<sup>5</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>6</sup> Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург,

<sup>7</sup> Российский университет дружбы народов, Москва,

### **Введение**

Основой дальнейшего снижения перинатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ). Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привели к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ, все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей оказывает бронхолегочная дисплазия (БЛД).

Бронхолегочная дисплазия занимает совершенно особое место среди респираторных заболеваний у детей, поражая в процессе лечения особый контингент пациентов (преимущественно глубоконедоношенных детей) с незавершенным процессом развития легких, являясь одновременно ятрогенией, проявлением альтерированного онтогенеза и хроническим заболеванием легких. Это обстоятельство необходимо учитывать при диагностике и дифференциальной диагностике БЛД, составлении диагностической программы. Течение БЛД, исходы заболевания и качество жизни пациентов в большой степени определяются развитием

осложнений заболевания, поэтому в протоколе отдельно описана диагностическая и терапевтическая программа при развитии осложнений.

Рекомендации по выбору методов диагностики, профилактики и лечения БЛД, представленные в протоколе, основаны на результатах многоцентровых научных исследований и современном опыте работы ведущих клиник. Целью протокола является дальнейшее совершенствование медицинской помощи недоношенным детям с БЛД. В протоколе учтены особенности организации медицинской помощи в учреждениях различного функционального уровня: родильных домах, региональных перинатальных центрах, многопрофильных больницах, учреждениях амбулаторно-поликлинического звена. В протоколе представлена характеристика профилактических и терапевтических вмешательств, которые используются у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД на этапе оказания медицинской помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделении патологии новорожденных и на амбулаторном этапе.

Использованные уровни доказательности и степени рекомендаций представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1. Уровни доказательности**

<b>Уровень доказательности</b>	<b>Описание</b>
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ* или РКИ с очень низким риском системных ошибок
1+	Качественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1-	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований. Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском искажающей систематической ошибки
2+	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с низким риском искажающей систематической ошибки
2-	Качественные исследования типа случай-контроль или когортные

	исследования с высоким риском искажающей систематической ошибки
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта

**Таблица 2.** Степени рекомендаций

<b>Степень рекомендации</b>	<b>Описание</b>
A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или Доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

**Примечание.** \* РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

## **1. Определение, критерии диагностики, классификация, формулировка диагноза**

**Определение.** Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением

бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [1].

**Код по МКБ-10:** P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде.

**Критерии диагностики.** Критерии диагностики БЛД подразделяются на *клинические* и *рентгенологические*. Клиническими являются следующие: ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость); дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, НСРАР). Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения [1].

**Классификация.** Тяжесть и прогноз БЛД, включая неблагоприятные легочные исходы и задержку психомоторного развития, определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ – возраст, суммирующий срок гестации и срок постнатальной жизни в неделях) 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 (**A**) [2] (табл. 3).

**Таблица 3.** Классификация бронхолегочной дисплазии [3]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	<32 нед	≥32 нед
	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 сут*	

Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. 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 нед. или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

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

Необходимость кислородотерапии ( $FiO_2 > 21\%$ ) и/или применения положительного давления (PPV или NCPAP) на 36-й неделе ПКВ или 56-м дне жизни не должна отражать «острые приступы», а скорее обычное состояние пациента, динамику заболевания за несколько предыдущих дней. Дети, получающие кислород ( $FiO_2 > 21\%$ ) и/или ИВЛ для лечения нелегочного заболевания (центральное апноэ, паралич диафрагма и т.п.), не имеют БЛД, если у них нет паренхиматозного заболевания легких и клинических признаков респираторного дистресса (цианоз, тахипноэ, западение податливых мест грудной клетки, шумный выдох, раздувание крыльев носа) [3].

В ряде случаев точная градация младенцев по степени тяжести БЛД затрудняется из-за отсутствия фактических объективных данных о потребности в кислороде. Поэтому было предложено «физиологическое определение» БЛД, уточняющее показатель  $SatO_2$ , для поддержания которого ребенку в указанные сроки оценки (36 недель ПКВ/56 дней жизни или при выписке) может требоваться дополнительный кислород (**В**). Таким показателем была определена  $SatO_2 \geq 90\%$ , явившаяся основанием для уточнения предложенной классификации, а ее транскутанное определение – тестом, подтверждающим кислородозависимость. Согласно «физиологическому определению», новорожденные, нуждающиеся в дыхательной поддержке с положительным давлением или дотации  $O_2 > 30\%$  в 36 недель ПКВ для поддержания значений  $SatO_2$  90–96% страдают БЛД. У детей, зависимых от кислорода с  $FiO_2 < 30\%$  или имеющих  $SatO_2 > 96\%$  при дотации дополнительного  $O_2 > 30\%$  проводится постепенное уменьшение процентного содержания  $O_2$  вплоть до дыхания комнатным воздухом под контролем  $SatO_2$ . Если при дыхании комнатным воздухом в течение, по крайней мере, 30 мин значения  $SatO_2$

составляют больше 89%, то ребенок расценивается как не нуждающийся в кислородотерапии [4]. Использование данного определения БЛД позволяет снизить частоту диагностики тяжелых форм заболевания и продолжительность кислородотерапии.

В соответствии с классификацией БЛД Американского торакального общества (ATS) и Российского респираторного общества, кроме тяжести заболевания, выделяются клинические формы (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), которые целесообразно рассматривать как отдельные фенотипы (раздел 3) [1, 5]. Отечественная классификация выделяет также периоды заболевания (обострение, ремиссия) и осложнения. В фазе ремиссии состояние больного определяется тяжестью течения заболевания и наличием осложнений (выраженность симптомов бронхиальной обструкции и хронической дыхательной недостаточности). Фаза обострения заболевания характеризуется ухудшением состояния больного, что проявляется усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности, у тяжелых больных на фоне хронической, как правило, при присоединении ОРЗ, чаще всего респираторно-синцитиальной вирусной (RSV) инфекции.

К осложнениям БЛД, согласно отечественной классификации, относятся хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия. Для оценки степени хронической дыхательной недостаточности (ХДН) у детей с БЛД используются показатели  $PaO_2$  и  $SaO_2$ . Оценка показателя  $SaO_2$  является предпочтительной. Степень ХДН устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией (табл. 4) [6]. Пациенты со II степенью ХДН нуждаются в домашней кислородотерапии (А).

**Таблица 4.** Классификация дыхательной недостаточности по степеням тяжести [6]

Степень ДН	$PaO_2$ , мм рт.ст.	$SaO_2$ , %
Норма	$\geq 80$	$\geq 95$
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	$< 40$	$< 75$

**Формулировка диагноза.** Пример формулировки диагноза: «Бронхолегочная дисплазия, тяжелая, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность». При формулировке диагноза необходимо обязательно указывать тяжесть заболевания. В возрасте до 28 суток жизни диагноз БЛД не может быть установлен, до 28 суток жизни правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска по БЛД». Диагноз «бронхолегочная дисплазия»

правомерен в качестве самостоятельного у детей до трехлетнего возраста, у детей после 3 лет БЛД указывается как заболевание, имевшее место в анамнезе. При ведении медицинской документации для оценки степени тяжести БЛД необходимо указывать вид респираторной терапии и состояние кислородозависимости ребенка в значимые для определения тяжести заболевания сроки.

## 2. Этиология

Бронхолегочная дисплазия является мультифакторным заболеванием (табл. 5). Представленные в табл. 4 факторы риска могут быть идентифицированы у пациентов, развивающих БЛД.

**Таблица 5.** Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии [по 7]

Эндогенные		Экзогенные
<i>Немодифицируемые</i>	<i>Модифицируемые</i>	
<p>Недоношенность.</p> <p>Малая масса тела при рождении (&lt;2500 г).</p> <p>Задержка развития легких.</p> <p>Недостаточность антиоксидантной защиты.</p> <p>Задержка внутриутробного развития.</p> <p>Генетическая предрасположенность.</p> <p>Белая раса.</p> <p>Мужской пол</p>	<p>Недостаточность сурфактанта.</p> <p>Респираторный дистресс-синдром новорожденных острый.</p> <p>Функционирующий открытый артериальный проток.</p> <p>Надпочечниковая недостаточность.</p> <p>Синдром аспирации мекония.</p> <p>Гастроэзофагеальный рефлюкс.</p> <p>Легочное кровотечение.</p> <p>Синдромы утечки воздуха</p>	<p>ИВЛ с высоким MAP</p> <p>Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис)</p> <p>Нарушение питания</p> <p>Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния</p> <p>Избыток жидкости и отек легких</p>

### 3. Фетотипы болезни

В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 г и гестационным возрастом старше 30 недель. Средний гестационный возраст большинства детей, развивающих БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее большинство больных (75%) приходится на детей с массой тела при рождении менее 1000 г. В связи с изменившимся контингентом пациентов и картиной болезни был предложен термин «новая БЛД» – паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, в результате воздействия различных факторов на незрелое легкое. Гистологическая картина данной формы БЛД характеризуется уменьшением числа и размера альвеол, сниженным числом капилляров, минимальными фиброзными изменениями. Степень дыхательных расстройств и тяжесть РДС у детей с новой БЛД меньше, либо они не имеют РДС, среднее давление в дыхательных путях и процент кислорода во вдыхаемой смеси ниже, а рентгенографические изменения выражены минимально. У детей в новой БЛД отмечается положительный эффект на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улучшении респираторной функции. Ухудшение состояния больных часто связано с присоединением вторичной инфекции, функционированием открытого артериального протока (ОАП) или возникновением апноэ. Синонимом термина «новая БЛД» является «постсурфактантная БЛД». Это не означает, что данная форма заболевания развивается после применения препаратов экзогенных сурфактантов. Напротив, их использование приводит к выживанию наиболее глубоконедоношенных детей, которые имеют наибольший риск развития БЛД. После применения сурфактанта возможно развитие как новой, так и классической формы заболевания.

Основные отличия классической и новой форм БЛД обобщены в табл. 6.

**Таблица 6.** Основные отличия классической и новой форм бронхолегочной дисплазии [по 7]

<b>Параметр</b>	<b>Классическая (старая)</b>	<b>Постсурфактантная (новая)</b>
Этиология	Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»	Хориоамнионит, глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальное воспаление, фиброз легкого вследствие баро- и волюмотравмы	Недоразвитие легких, нарушение альвеоляризации и роста сосудов легкого, внутриутробное воспаление



Патоморфология	Чередование ателектазов с эмфизематозно расширенными участками, тяжелые повреждения респираторного эпителия (гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия), выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей, диффузная фибропролиферация, гипертензивное ремоделирование легочных артерий, снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая регионарная гетерогенность болезни легких, редкое повреждение респираторного эпителия, небольшое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей, слабо выраженный фиброз межальвеолярных перегородок и перибронхиальных зон, число артерий уменьшено (дисморфизм); меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол
Гестационный возраст	Любой	Обычно 24–28 недель
Масса тела при рождении	Любая	400–1000 г
РДС	Во всех случаях, тяжелый	Не обязательно, легкий и среднетяжелый
Респираторная терапия	ИВЛ более 3–6 суток, $FiO_2 > 0,5$ , высокие PIP и MAP	CPAP или ИВЛ с $FiO_2 0,3–0,4$ , невысокие PIP и MAP
Развитие кислородозависимости	Сразу после рождения	Отсроченно (через несколько дней, недель), характерен «светлый» промежуток
Тяжесть	Чаще тяжелая	Чаще легкая
Бронхообструктивный синдром	Часто	Редко
Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями	Равномерное затенение («затуманенность»), неомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях повышенная воздушность

Исходы	Эмфизема	Не ясны
--------	----------	---------

#### 4. Диагностика

**Анамнез.** Классическая форма БЛД развивается обычно у пациентов в результате тяжелого поражения легких, требующего ИВЛ с «жесткими режимами» и высокими концентрациями кислорода. Кроме РДС, такое поражение легких у недоношенных детей может явиться результатом внутриутробной пневмонии/сепсиса, вызванного стрептококком группы В (*S. agalactiae*). Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния, часто связанного с введением сурфактанта. На течение РДС отрицательное влияние может оказать наложение госпитальной инфекции с развитием пневмонии.

У некоторых пациентов регистрируется атипичное течение заболевания, более легкое, чем у детей с классической БЛД. Эта группа состоит из младенцев, родившихся более зрелыми и с большей массой тела по сравнению с детьми с классической формой БЛД. Такие дети либо вообще не имеют поражения легких, либо имеют минимальное их повреждение и после разрешения РДС в течение нескольких суток обходятся без дополнительного кислорода, но позднее они становятся кислородозависимыми [8].

Вместе с тем ИВЛ с «жесткими параметрами» – не обязательное условие для развития заболевания. Его новая форма может развиваться у детей, которым проводилась респираторная терапия с помощью НСРАР. Дети, у которых развивается новая БЛД, обычно рождаются с ЭНМТ, получив антенатальную стероидную профилактику РДС и/или постнатальную сурфактантом. Пациенты с данной формой заболевания и первоначально с минимальной или умеренной дыхательной недостаточностью нуждаются только в мягких режимах вентиляции с низким давлением в дыхательных путях и низкой концентрацией кислорода, большими, чем при неэффективности дыхания (апноэ), но меньшими, чем при тяжелом РДС. В отличие от детей с классической БЛД, которым требуется многодневная ИВЛ с высоким содержанием кислорода, пациенты с новой БЛД нередко в первые дни и недели жизни имеют минимальную потребность в кислороде. И только после нескольких дней или недель («медовый месяц») у этих детей начинается прогрессирующее ухудшение функции легких, которое характеризуется увеличением потребности в вентиляции и кислороде и признаками текущей дыхательной недостаточности. Следовательно, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее,

отсроченное развитие кислородозависимости. Длительная кислородозависимость у таких пациентов часто обусловлена функционирующим ОАП или инфекцией [9].

У доношенных зрелых новорожденных факторами, предрасполагающими к развитию БЛД, являются синдром аспирации мекония, сепсис, нозокомиальная пневмония, персистирующая легочная гипертензия, гипоплазия легкого, диафрагмальная грыжа, пролонгированная ИВЛ, проводимая в связи с хирургическими вмешательствами.

**Клиническая картина.** Специфических клинических проявлений БЛД нет. Начальные проявления заболевания тесно связаны с клинической картиной и течением первичного поражения легких (РДС). При неосложненном РДС на 3–4-е сутки жизни обычно наступает улучшение. Выздоровление от РДС часто совпадает с повышением спонтанного диуреза. Первым признаком возможного формирования БЛД является затяжное течение РДС. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. Зависимость от кислорода и ИВЛ у детей с формирующейся БЛД может проявляться по-разному. В легких случаях наблюдается лишь невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 недель, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых – на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния, «снять» ребенка с ИВЛ не удастся в течение нескольких месяцев. Некоторые дети не могут адекватно адаптироваться к самостоятельному дыханию, и их приходится возвращать на ИВЛ. Реинтубации являются фактором риска тяжелого течения заболевания (С) [7].

При объективном исследовании обычно выявляют бледные кожные покровы, с цианотичным оттенком. После системного введения глюкокортикостероидов возможно развитие кушингоидного синдрома. Грудная клетка эмфизематозно вздута, характерны тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с западением межреберных промежутков и втяжением грудины, симптом «качелей» (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), затрудненный удлиненный выдох.

Перкуторный звук – чаще коробочный, реже выявляется притупление перкуторного звука. Перкуссия грудной клетки не проводится детям с ОНМТ и ЭНМТ в связи с риском интракраниальных кровоизлияний.

Для аускультативной картины БЛД типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление свистящих, мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности. К проявлениям бронхообструктивного синдрома (БОС) у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации

кислорода, клинически сопровождающиеся свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У части пациентов с БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключение постинтубационного повреждения гортани. У ребенка, находящегося на ИВЛ, трактовка физикальных изменений в легких затруднена.

Кормление является большой нагрузкой для этих детей и часто сопровождается эпизодами снижения оксигенации, срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности.

При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, тахикардия, ритм галопа, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением БОС. Напротив, при БЛД доношенных БОС характеризуется стойкостью проявлений.

**Диагностическая программа.** Диагностические процедуры у детей с БЛД подразделяются на обязательные (рентгенография органов грудной клетки, общий клинический анализ крови, исследование кислотно-основного состояния, пульсоксиметрия, контроль артериального давления) и дополнительные, проводимые не у всех больных, при наличии показаний и возможностей (ЭхоКГ, катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность легочных сосудов, высокоразрешающая компьютерная томография легких, полисомнография).

**Рентгенология.** А. Greenough и соав. (1999) была предложена новая простая система для рентгенографической оценки БЛД (табл. 6). Использование данной шкалы позволило дифференцировать детей, зависимых и независимых от кислорода в 36 недель постконцептуального возраста [10] и предсказать рецидивирование респираторных симптомов в 6 месяцев скоррегированного возраста (С) [11].

**Таблица 7.** Простая рентгенологическая шкала оценки бронхолегочной дисплазии А. Greenough и соавт. (1999) [10]

Проявление	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	Маленькие	Множествен-		

			ные/большие		
--	--	--	-------------	--	--

**Примечание.** \* Число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально.

\*\* Фокальные области линейной или узловой плотности в пределах зоны (1/2 легкого с каждой стороны).

\*\*\* Прозрачные интрапаренхиматозные поражения с четким контуром.

Согласно консенсусу по БЛД, принятому в 2001 г. ATS, рентгенологические данные при установлении диагноза и степени тяжести заболевания не играют никакой роли, так как они могут интерпретироваться противоречиво и в рутинной практике не всегда могут быть доступны на определенном этапе жизни ребенка (**D**) [5].

Рентгенологическое исследование грудной клетки рекомендуется проводить детям с БЛД в ОРИТ новорожденных не реже 1–2 раз в месяц; при ухудшении состояния, подозрении на развитие пневмонии, синдромов «утечки воздуха» – чаще (**D**).

Высокоразрешающая компьютерная томография легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях: 1) при проведении дифференциальной диагностики с другими бронхолегочными заболеваниями, например интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ); 2) повторных пневмотораксах; 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых 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 (**D**).

**Общий клинический анализ крови.** Характеризуется такими изменениями, как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Анемия при БЛД сопровождается дефицитом эритропоэтина, характеризуется как нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, что отличает ее от вторичной анемии при хронических заболеваниях и анемии недоношенных [12]. Детям с БЛД в ОРИТ следует исследовать общий клинический анализ крови 2–3 раза в неделю (**D**).

**Кислотно-основное состояние и мониторинг оксигенации.** Исследуется в спокойном состоянии, так как у кислородозависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды десатурации и гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме. Если ребенок с БЛД плакал во время забора крови, результаты невозможно интерпретировать, так как в этом случае у детей с БЛД очень быстро и резко нарастает гипоксемия. Кроме того, если определение рН и РаСО<sub>2</sub> возможно и при исследовании капиллярной крови, то определение РаО<sub>2</sub> в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения. Идеальным для мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия. Мониторинг сатурации во сне необходимо при развитии полицитемии, легочного сердца, задержке роста и весовых прибавок, расстройствах сна.

Дети с высокой легочной гипертензией и длительно кислородозависимые нуждаются в пролонгированной пульсоксиметрии **(D)**.

**Электрокардиография.** Позволяет выявить признаки перегрузки, гипертрофии отделов сердца, высокий зубец Р при осложнении БЛД легочной гипертензией (ЛГ). Электрокардиография (ЭКГ) мало информативна в ранней диагностике ЛГ у пациентов с БЛД. Это связано с тем, что для появления специфических изменений на ЭКГ гипертрофия правого желудочка (ПЖ) должна быть значительной. Несколько раньше появляются признаки перегрузки правого предсердия (ПП). В то же время нормальная ЭКГ не исключает наличия тяжелой ЛГ. Электрокардиография имеет недостаточную чувствительность и недостаточную положительную прогностическую ценность для выявления гипертрофии ПЖ как маркера ЛГ и поэтому не должна использоваться в качестве метода скрининга развития ЛГ **(C)**.

**Эхокардиография.** Проводится в режиме доплер-ЭхоКГ с определением кровотока через ОАП и для диагностики ЛГ. ЭхоКГ является основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ. Эхокардиографическим критерием возможной ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ (2009), является повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) 37–50 мм рт.ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с, при наличии или при отсутствии дополнительных признаков ЛГ. Точных пороговых значений ДЛА, измеренных методом доплер-ЭхоКГ, в том числе для детского возраста, не разработано [13]. В данном документе представлены рекомендации по диагностике и лечению ЛГ у пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), в том числе с БЛД, согласно которым обследование пациентов с ЛГ, предложенное для взрослых, должно применяться и у детей **(C)**. При отсутствии обструкции выводного отдела правого желудочка (ПЖ) СДЛА рассчитывается на основании скорости трикуспидальной регургитации ( $V$ ) и давления в правом предсердии (ДПП) по уравнению Бернулли: систолическое  $P_{ра} = 4V^2 + ДПП$  [13]. Расчет среднего давления в легочной артерии (срДЛА) возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и рассчитывается по формуле:  $Lg(срДЛА) = -2,8 (АТ/ЕТ) + 2,4$ , где АТ – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, 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 **(D)** [14, 15]. При отсутствии количественной оценки наличия ЛГ с помощью измерения длины струи трикуспидальной регургитации у пациентов с БЛД качественные характеристики, включая увеличение размеров ПП, гипертрофию и дилатацию ПЖ, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки, ни в каких сочетаниях не могут обеспечить хорошую прогностическую ценность для выявления ЛГ.

Для подтверждения наличия ЛГ у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД рекомендуется раннее выполнение ЭхоКГ недоношенным детям с тяжелым РДС, которым необходимы длительная ИВЛ, а также дополнительная кислородная терапия, в особенности с  $FiO_2 > 0,3$ . В большей степени это касается тех новорожденных, у которых во время беременности развились маловодие и задержка внутриутробного развития плода, являющаяся фактором риска развития тяжелой ЛГ и неблагоприятного исхода. Недоношенные новорожденные с меньшим гестационным возрастом (менее 26 нед.) находятся в группе более высокого риска развития поздней ЛГ. Кроме того, на предмет ЛГ должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется в виде сохранения и/или усиления потребности в кислороде с высоким  $FiO_2$ . Другим способом скрининга ЛГ является проведение ЭхоКГ каждому пациенту со среднетяжелой/тяжелой БЛД в 36 недель постконцептуального возраста, т.е. нуждающемуся в этом возрасте в кислородотерапии (D) [15].

**Катетеризация сердца и тест на вазореактивность.** Критерием наличия ЛГ при БЛД, по данным катетеризации правых отделов сердца, является повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) выше 25 мм рт.ст. при индексе резистентности легочных сосудов  $> 3,0$  единицы Вуда  $(WU) \cdot m^2$  для ситуации двухжелудочкового кровообращения (D) [16]. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД в следующих клинических ситуациях: 1) персистирующие признаки тяжелого кардиореспираторного заболевания, не относящиеся напрямую к заболеванию дыхательных путей; 2) вероятная или доказанная ЛГ, несмотря на оптимальное лечение заболевания легких, ЛГ и сопутствующих патологических состояний; 3) подозрение на «непропорциональную» ЛГ, характеризующуюся одышкой, недостаточно объяснимой поражением легких, показателем срДЛА  $\geq 40-45$  мм рт.ст.; 4) частые эпизоды правожелудочковой недостаточности; 5) рецидивирующий отек легких; 6) отсутствие эхокардиографических критериев ЛГ при наличии клинических признаков, не позволяющих исключить ЛГ; 7) уточнение показаний для назначения хронической специфической терапии ЛГ (вазодилататорами); 8) диагностика ЛГ у кандидатов для хирургического лечения (D) [13, 14]. Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких, легко и безопасно применимым медикаментом. 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.

**Контроль системного артериального давления.** Рекомендуется как на стационарном этапе, так и при каждом амбулаторном визите пациента в связи с возможностью такого осложнения БЛД, как системная артериальная гипертензия.

**Полисомнография.** Показания к проведению полисомнографии определяются гестационным возрастом и наличием периодического дыхания, апноэ. Полное

полисомнографическое исследование показано при появлении симптомов возможной обструкции верхних дыхательных путей – эпизодов апноэ, брадикардии во сне, храпа. Детям с факторами риска длительной персистенции апноэ (повторные интубации и отсутствие «светлого промежутка» в кислородозависимости) показан более длительный мониторинг после прекращения кислородной терапии, кардио-респираторное обследование перед выпиской. После выписки кардио-респираторное обследование может быть показано детям с тяжелой и среднетяжелой БЛД, а также детям с легким течением заболевания, у которых были выявлены изменения в виде десатурации кислорода во время периодического дыхания, и при недостаточных весовых прибавках (в отсутствие причин, связанных со вскармливанием). Однократное измерение сатурации во время бодрствования не является объективным в силу наибольшей вероятности нарушений контроля дыхания во время сна [17] (D).

**Дифференциальная диагностика.** Клинические и рентгенологические признаки БЛД неспецифичны, поэтому другие специфические этиологические факторы должны рассматриваться при проведении дифференциального диагноза. Они включают вирусные, бактериальные, грибковые инфекции (пневмония, в том числе аспирационная, сепсис и острый РДС, врожденный туберкулез), синдром аспирации мекония, врожденные пороки сердца и крупных сосудов (например, тотальный или частичный аномальный дренаж легочных вен), персистирующую легочную гипертензию новорожденных, легочную лимфангиоэктазию, муковисцидоз, дефицит сурфактантных протеинов В, ABCA3, обструкцию верхних дыхательных путей, иммунодефицитное состояние, гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеобронхомаляцию.

Тяжелая интерстициальная эмфизема легких и приобретенная лобарная эмфизема (следствие грануляций бронхов), 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, легочного кровотечения. Кистозный/буллезный паттерн на рентгенограммах органов грудной клетки у детей с БЛД требует исключения также врожденной кистозной аденоматозной мальформации.

После 3 недель жизни БЛД может потребовать дифференциального диагноза с другими формами хронических заболеваний легких новорожденных – синдромом Вильсона–Микити, хронической легочной недостаточностью недоношенных, облитерирующим бронхиолитом. Кроме того, причинами хронической зависимости от респиратора и/или потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть остеопения и рахит недоношенных, асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена), синдром врожденной центральной гиповентиляции («проклятья Ундины»), врожденная гипоплазия легких. Последняя может быть связана с врожденной диафрагмальной грыжей, синдромом Поттер (сочетание врожденных пороков



развития почек, маловодия, гипоплазии легких и характерного фенотипа), длительным маловодием, отечной формой гемолитической болезни новорожденных, врожденной парвовирусной В19-инфекцией, другими причинами. Сложность дифференциального диагноза со всеми перечисленными заболеваниями связана с возможностью их одновременного наличия у одного больного и коморбидностью с БЛД. Важнейшим при проведении дифференциального диагноза БЛД с другими респираторными заболеваниями является учет диагностических критериев БЛД.

Среди хронических заболеваний легких БЛД дифференцируют с врожденными пороками развития легких, облитерирующим бронхиолитом, эмфиземой легких. Однако наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика БЛД с другими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), свойственными новорожденным детям и детям грудного возраста. Данные заболевания включают нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев (доброкачественное тахипноэ младенцев), легочный интерстициальный гликогеноз, врожденный легочный альвеолярный протеиноз, альвеолярно-капиллярная дисплазия [7, 18–20]. Незаменимую помощь в дифференциальной диагностике ИЗЛ оказывает компьютерная томография органов грудной клетки, в ряде случаев может потребоваться проведение биопсии легких, генетического исследования.

## **5. Терапия и профилактика**

Бронхолегочная дисплазия трудно поддается лечению, поэтому особое внимание должно быть направлено на ее профилактику. Сложность диагностики БЛД, а также подходов к профилактике и терапии определяется во многом сроками установления диагноза (не ранее 28 суток жизни). Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в легких, а также постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации.

Ниже рассматриваются вмешательства, в отношении которых получены доказательства, что они снижают частоту развития БЛД или имеют какие-либо другие важные клинические преимущества. Эффективность целого ряда патогенетически обоснованных вмешательств у детей с БЛД не подтверждается с позиций доказательной медицины (антенатальные вмешательства, диуретики, закрытие открытого артериального протока, антиоксиданты, оксид азота, питание, ограничение жидкости, кромоны), поэтому в протоколе они не рассматриваются. Как эффективное вмешательство в настоящее время рассматривается витамин А, однако парентеральная форма, в отношении которой получены доказательства эффективности, не зарегистрирована в РФ, поэтому также не рассматривается в протоколе.

**Ранний СРАР/методика INSURE.** Тактика раннего начала проведения СРАР и селективного введения сурфактанта может быть более эффективна, чем рутинное проведение профилактики у детей, несколько снижающая необходимость интубации, также в группе СРАР отмечена более низкая частота смерти или БЛД [21–23]. Проведения ИВЛ можно избежать при использовании техники InSurE (Интубация – Сурфактант – Экстубация с переводом на СРАР (Intubate – Surfactant – Extubate to CPAP)), в рандомизированных исследованиях было показано, что применение данной техники снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [24, 25] **(В)**. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности применения техники InSurE. Более доношенным новорожденным часто может быть выполнена экстубация с переводом на СРАР или на назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) сразу после введения сурфактанта, при этом необходимо провести клиническую оценку относительно переносимости данной процедуры для каждого новорожденного [26] **(В)**.

**Искусственная вентиляция легких.** Продолжительность ИВЛ следует минимизировать для того, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие [26] **(В)**.

Стратегия обеспечения синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной тактикой предотвращения смертности и БЛД у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ [27, 28]. Следует использовать вентиляцию с целевым дыхательным объемом, так как это сокращает продолжительность вентиляции и снижает частоту развития БЛД [26] **(А)**. При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии, при рН выше 7,22 [26] **(В)**. Следует избегать гипокапнии, так как она связана с повышенным риском БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции [26, 29] **(В)**.

**Контроль оксигенации.** Необходимым условием проведения оксигенотерапии является непрерывный мониторинг оксигенации методом пульсоксиметрии с первой минуты жизни. Для максимальной информативности пульсоксиметрический датчик устанавливается в области запястья или предплечья правой руки ребенка (преддуктально). Использование пульсоксиметрии позволяет своевременно выявлять и предупреждать как гипо-, так и гипероксемию. Избыточное воздействие дополнительного кислорода у недоношенных детей четко связано с развитием ретинопатии недоношенных (РН) и БЛД. В мультицентровом РКИ STOP-ROP, в котором 650 недоношенных детей с РН хотя бы на одном глазу рандомизировались по уровню SatO<sub>2</sub> 96–99% и 89–94%, было показано, что у детей с более высокой SatO<sub>2</sub>, хотя и отмечалась тенденция к более слабому прогрессированию РН, чаще отмечались пневмонии, обострения БЛД (13,2 и 8,5%) в возрасте до 3 лет, больше была длительность и потребность в кислородной поддержке, диуретиках и частота госпитализации в 3 месяца скоррегированного возраста [30] **(В)**. Недостатки более высокого уровня SaO<sub>2</sub> были также выявлены в мультицентровом перспективном австралийском исследовании BOOST («benefit of oxygen saturation targeting») 358 недоношенных

младенцев, родившихся до 30-й недели гестации, кислородзависимых в 32 недели ПКВ и рандомизированных по SatO<sub>2</sub> 91–94% и 95–98%. Дети II группы на протяжении более длительного времени требовали дополнительного кислорода (40 и 17,5 сут.). Больше количество детей II группы были кислородозависимыми в 36 недель ПКВ (64 и 46%) и дома (30 и 17%). В исследованиях не было получено значительных различий по отношению к общему состоянию, росту и результатам нервно-психического развития в возрасте 12 месяцев скорректированного возраста [31] **(B)**. С другой стороны, при рандомизации детей в группы с целевой SatO<sub>2</sub> 85–89% или 91–95% было показано, что в группе детей с низкими значениями целевой SatO<sub>2</sub> частота РН среди выживших пациентов была в 2 раза ниже, однако риск смертности был на 4% выше [32]. Промежуточный метаанализ данных 2631 младенца, включавший данные детей из Великобритании, Австралии и Новой Зеландии в исследованиях BOOST II, подтвердил полученные результаты, несмотря на то, что увеличение смертности было выявлено только среди детей, рожденных на сроке до 27 недель гестации [33]. Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон SatO<sub>2</sub> должен находиться в пределах 90–95% [24] **(B)**. Обычно SatO<sub>2</sub> в пределах от 90 до 95% гарантирует уровень PaO<sub>2</sub> больше 45 и меньше 100 мм рт.ст. После введения сурфактанта следует избегать гипероксического пика посредством быстрого снижения FiO<sub>2</sub> [26] **(C)**. Следует избегать колебаний SatO<sub>2</sub> в постнатальном периоде [26] **(C)**.

Отдельную группу составляют пациенты с БЛД, осложненной ЛГ. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии пациентов с БЛД, осложненной ЛГ, как и при других вариантах ЛГ, связанной с гипоксемией [13]. Главным эффектом кислорода при ЛГ является легочная вазодилатация и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. Пациентам с БЛД и тяжелой ЛГ, которые не могут поддерживать близкий к норме уровень вентиляции или нуждаются в высоких уровнях FiO<sub>2</sub>, несмотря на проводимое консервативное лечение, предпочтение в стратегии дальнейшего лечения должно отдаваться пролонгированной ИВЛ [14] **(D)**. Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с ЛГ при PaO<sub>2</sub> <60 мм рт.ст., при развитии гипоксемии с показателями SatO<sub>2</sub> <94% [13] **(C)**. При значениях SatO<sub>2</sub> <92–94% у пациентов с ЛГ развиваются спазм легочных сосудов и ЛГ, впоследствии трансформирующаяся в ЛС. Гипоксемия, как периодическая, так и пролонгированная, является важной причиной персистирующей ЛГ у больных с БЛД. Поэтому для детей с ЛГ необходимо скорректировать в сторону повышения целевые показатели SatO<sub>2</sub>, которые существуют в настоящее время и считаются полезными в первые недели жизни для предотвращения развития БЛД. Целевых значений SatO<sub>2</sub> 92–94% достаточно для того, чтобы избежать побочных эффектов гипоксии у большинства новорожденных, без увеличения риска дополнительного повреждения и воспаления легочной ткани. Моментальная оценка уровня

оксигенации («контрольная проверка») недостаточна для решения вопроса о количестве необходимого кислорода для терапии. В связи с этим очень важным является проведение продолжительной пульсоксиметрии [14]. Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным (не менее 15 ч/сут) с продолжительной пульсоксиметрией, и может проводиться в домашних условиях. Поэтому такая форма терапии называется «длительной домашней кислородотерапией». Эффекты домашней кислородотерапии у детей с БЛД, помимо уменьшения степени ЛГ, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки, включают улучшение роста и репарации легких, качества жизни, профилактику развития ЛС и внезапной младенческой смерти [5] **(D)**. Перед назначением больным длительной кислородотерапии необходимо убедиться, что возможности медикаментозной терапии БЛД исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению уровня SatO<sub>2</sub> выше пограничных значений [34] **(D)**. Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях в настоящее время наиболее широко применяются концентраторы кислорода.

В кислородотерапии нуждаются также пациенты с БЛД, осложненной ЛГ и гипоксемией, во время авиаперелетов при SatO<sub>2</sub> <92%. У пациентов с уровнем SatO<sub>2</sub> 92–94% для принятия решения о необходимости кислородотерапии во время авиаперелета рекомендуется проведение гипоксического провокационного теста. Для детей с БЛД, находящихся на постоянной кислородотерапии, если перелет необходим, кислородотерапия подбирается в бодикамере. Дети, получающие кислород, помещаются в бодикамеру с одним из родителей, при этом мониторируется SatO<sub>2</sub>. Затем воздух в бодикамере разводят азотом до 15% содержания кислорода. При любом снижении SaO<sub>2</sub> следует восстановить до нормального уровня титрованием потока кислорода через назальные канюли. Такой же поток кислорода надо обеспечить во время полета. Недоношенные дети при присоединении респираторной инфекции не должны подвергаться перелетам в течение 6 месяцев после срока ожидавшегося родоразрешения в связи с повышенным риском апноэ в гипоксической среде [35] **(B)**.

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

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SatO<sub>2</sub> на уровне 90–95%, а у детей с ЛГ/легочным сердцем – не ниже 92–94%. Причем уровни SatO<sub>2</sub> должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

2. Необходим контроль SatO<sub>2</sub> после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин с интервалом в 2 недели, у пациентов в которых мы сомневаемся.

3. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SatO<sub>2</sub> в пределах более 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 минут, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода.

4. Если уровни SatO<sub>2</sub> нормальны, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни SatO<sub>2</sub> во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

5. В том случае, если после отмены кислородотерапии пациент имеет низкую прибавку в весе (<15–30 г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету, круглосуточная кислородотерапия должна возобновиться, так как низкая прибавка в весе – ключевой и надежный критерий эпизодов гипоксемии.

6. Рекомендуется прекращать кислородотерапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и системных стероидов.

7. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца [34] (D).

**Метилксантины.** В исследовании «Кофеин при апноэ у недоношенных детей (CAP)» изучались долгосрочные эффекты терапии кофеином у новорожденных путем рандомизации 2006 детей с массой тела при рождении менее 1250 г для проведения терапии кофеином или плацебо в первые 10 дней жизни и дольше, до того момента, когда будет принято решение об отсутствии необходимости в терапии. Применение кофеина приводило к более быстрой экстубации (29,1 нед. и 30 нед. ПКВ соответственно), сокращению срока кислородозависимости (33,6 нед. и 35,1 нед. ПКВ). Кофеин значительно сокращал частоту БЛД (36,3% vs. 46,9%) [36] (A). Терапия кофеином должна являться частью стандартного ухода за глубоконедоношенными детьми с РДС, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [37].

У младенцев с апноэ, а также для облегчения прекращения ИВЛ следует применять кофеин [26] (A). Следует также рассмотреть применение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например с весом при рождении менее 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной искусственной вентиляции легких [26] (B).

В РФ не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата, доступной является бензоат-натриевая соль кофеина, которую рекомендуется назначать в/в из расчета 20 мг/кг – нагрузочная доза и 5 мг/кг – поддерживающая в 1–2 приема. Назначать кофеин следует всем новорожденным массой тела меньше 1250 г, находящимся на ИВЛ, как можно раньше, т.е. с первых суток жизни. При неэффективности дозы 5 мг/кг поддерживающая доза увеличивается до 10 мг/кг. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33–35 недель и отсутствии апноэ. Возможные побочные действия: тахикардия, тахипноэ, тремор, возбуждение, судороги, рвота. При развитии тахикардии с ЧСС >180 в минуту. Необходимо снизить поддерживающую дозу кофеина с 10 мг/кг до 5 мг/кг, при сохраняющейся тахикардии (при отсутствии других видимых причин) кофеин отменяют. При холестазах и гипербилирубинемии клиренс кофеина снижается, что может привести к кофеиновой интоксикации.

Риск апноэ у недоношенных детей при RSV-инфекции повышен до 44–48 недель ПКВ, что может обуславливать включение в терапию метилксантинов (теофиллин, кофеин) при ОРЗ (**D**).

**Системные стероиды.** Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком  $FiO_2$  и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. Терапия дексаметазоном должна начинаться не ранее 7–14-го дня жизни, малыми дозами и коротким курсом. Это связано с высокой частотой ранних (инфекции, перфорации ЖКТ, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников, остеопения) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга, повышение частоты ДЦП, ухудшение психомоторного развития, слепота) побочных эффектов препарата у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при назначении в первые 7–10 дней жизни. Чем выше риск БЛД, тем больше вероятность того, что польза от применения кортикостероидов будет превышать риски [38–40].

Для облегчения экстубации у младенцев, которые оставались на ИВЛ в течение 1–2 недель, следует рассмотреть вопрос о применении короткого курса терапии дексаметазоном в низких или очень низких дозах, с постепенным снижением дозы [26] (**A**). Дексаметазон назначается не ранее 7 суток жизни.

Показания к назначению дексаметазона: 1) длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут); 2) неудачные попытки экстубации; 3)  $FiO_2 > 35–50\%$ ; 4) необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ; 5) среднее давление в дыхательных путях  $MAP > 7–10$  см вод.ст; 6) рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани [41] (**D**).

Противопоказания к назначению дексаметазона и основания для отмены: 1) текущая активная грибковая инфекция с соответствующими маркерами системной воспалительной реакции; 2) любая стадия энтероколита; 3) стойкая гипергликемия (более 8,6 ммоль/л, для детей с массой тела менее 2000 г. – до 7 ммоль/л); 4) гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта по заключению ЭхоКГ; 5) стойкая артериальная гипертензия [41] **(D)**. Бактериальная инфекция не является противопоказанием для назначения дексаметазона в указанных ниже низких дозах. Назначение дексаметазона не является показанием для обязательного одновременного назначения противогрибковых препаратов, однако, если в день начала терапии дексаметазоном ребенок получает данные препараты, их введение целесообразно продолжить.

Рекомендованная схема назначения дексаметазона: стартовая доза дексаметазона 0,15 мг/кг в сутки (1–3-й день), 4–6-й день 0,1 мг/кг в сутки, 7–8-й день 0,05 мг/кг в сутки, 9–10-й день 0,02 мг/кг в сутки в два введения, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг [42, 43] **(A)**. Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сутки лечения. Если через три дня ребенок не экстубируется, вместо уменьшения дозы дексаметазона до 0,1 мг/кг в сутки доза дексаметазона увеличивается до 0,3 мг/кг в сутки на 3 дня, затем схема повторяется вновь. В случае снижения  $FiO_2$  и PIP терапию дексаметазоном следует продолжить. В случае отсутствия положительной динамики в параметрах ИВЛ, несмотря на коррекцию дозы, терапию дексаметазоном следует прекратить и рассмотреть другие возможные причины потребности ребенка в ИВЛ.

Возможность повторного курса обсуждается в случае, если ребенок реинтубирован или у ребенка отмечается отсутствие эффекта от первого курса. Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ.

Дексаметазон назначают под контролем клинического и биохимического анализа крови, артериального давления, уровня глюкозы в крови, характера желудочного содержимого, ЭхоКГ. Нельзя назначать дексаметазон совместно с индометацином.

Альтернативными показаниями для назначения системных стероидов у больных БЛД могут быть надпочечниковая недостаточность, тяжелый постинтубационный ларинготрахеит.

Со стороны гидрокортизона не было описано серьезных неврологических последствий. По эффективности гидрокортизон не уступает дексаметазону. Вместе с тем, мультицентровое РКИ эффективности гидрокортизона у детей с БЛД было приостановлено из-за высокой частоты побочных эффектов (перфорация кишечника) [44]. В настоящее время гидрокортизон не рекомендуется для профилактики и лечения БЛД.

**Ингаляционные бронхолитики.** Ингаляционные бронхолитики включают  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, вентолин), антихолинэргетики (ипратропия бромид) или их комбинацию. В отличие

от здоровых детей, у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров у больных с данным заболеванием. Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты, обладая синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и газы крови [45] (C). Тем не менее нет РКИ, доказывающих положительный исход длительной терапии ими.

Результаты небольших исследований указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры имеют положительный эффект только в случае назначения детям с симптомами бронхиальной обструкции, а не при рутинном использовании [46] (D). Рандомизированное контролируемое исследование по сравнению действия сальбутамола и ипратропия бромида у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г. показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров; авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхиальной обструкции у новорожденных на ИВЛ [47] (D). Отечественное исследование эффективности ингаляционных бронхолитиков у новорожденных с БЛД показало положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и комплексного препарата беродуал (фенотерол+ипратропия бромид). После ингаляции регистрировали достоверное увеличение  $PaO_2$ , легочного комплайенса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхиальной обструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 мин после ингаляции). В целом комплексный препарат беродуал был несколько более эффективен по сравнению с сальбутамолом и теофиллином. Кроме того, на фоне его применения наблюдалось снижение симптомов гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивалась тахикардия [48] (D). Ингаляционные бронхолитики возможно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками БОС. У некоторых детей мускулатура бронхиол играет важную роль в поддержании проходимости бронхиол, поэтому применение бронходилататоров, включая метилксантины, делает течение заболевания более тяжелым. Это относится к пациентам с бронхوماляцией. При использовании  $\beta_2$ -агонистов возможен дилатационный эффект на легочные сосуды и увеличение легочного кровотока, что будет усиливать перфузионно-вентиляционные несоответствия и гипоксемию. В связи с этим использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью.

Беродуал относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД. Его назначение возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. В 0,1 мл (2 капли) беродуала содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида. Дозировка: 1 кап./кг на ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора NaCl. Ингаляции проводятся с помощью компрессорного



небулайзера каждые 6–8 часов, только при клинически значимом БОС коротким курсом или ситуационно.

Побочные эффекты беродуала: тахикардия, возбуждение, гипокалиемия, мелкий тремор скелетной мускулатуры и судороги, кашель, рвота, снижение диастолического и повышение систолического давления, возможны кожные реакции (сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица), при попадании в глаза – мидриаз, гиперемия конъюнктивы. Одновременное назначение с эуфиллином приводит к усилению побочных эффектов. Гипокалиемия, связанная с назначением беродуала, может быть усилена при одновременном назначении эуфиллина, стероидов и диуретиков [41].

Руководство Американской академии педиатрии по бронхиолитам рекомендует провести терапевтический тест с помощью бронходилататора (сальбутамола) у детей с бронхиолитом (С). Использование препарата должно быть продолжено только в том случае, если регистрируется четкая клиническая реакция [49]. Некоторые исследования, проведенные у детей, страдающих бронхиолитом, выявили улучшение в клинических показателях и SatO<sub>2</sub> сразу же после приема сальбутамола [50, 51]. Несмотря на то что не существует доказательств эффективности бронходилататоров, на основании клинического опыта можно предположить, что в некоторых случаях лечение детей посредством бронходилататора может быть эффективным. Таким образом, рекомендуется провести пробное лечение с использованием бронходилататоров, объективно проверить реакцию на лечение (оценка одышки, частоты дыхания и SatO<sub>2</sub>) и продолжить лечение бронходилататором только в том случае, если будет зарегистрирована клиническая эффективность. Данная рекомендация относится к терапии обострения БЛД.

**Ингаляционные стероиды.** Альтернативой системного применения дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). До настоящего времени нет данных о том, что использование ИКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы. Вместе с тем, оно может ускорять экстибуацию у некоторых пациентов [52–55] (С). Получены доказательства, что длительное назначение будесонида (пульмикорта) в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии детям с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, уменьшает выраженность симптомов дыхательной недостаточности, модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести [56], а также снижает уровень ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [57] (D). Вместе с тем настораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, что может быть особенно опасно у недоношенных.

Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективность/безопасность ингаляционного применения стероидов для профилактики и лечения БЛД у недоношенных детей.

Будесонид (пульмикорт) относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД, разрешен у детей в возрасте старше 6 месяцев. Его назначение младенцам с БЛД возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. Вопрос о назначении будесонида может рассматриваться в следующих клинических ситуациях: 1) только у детей с тяжелой БЛД, т.е. находящихся/находившихся на ИВЛ в 36 недель ПКВ или в 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста при рождении); 2) с классической формой БДЛ; 3) при наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы); 4) при осложнении БЛД ЛГ; 5) при отсутствии иммунопрофилактики RSV-инфекции; 6) при развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхолита. Ингаляционные стероиды нельзя назначать детям с легкой БЛД, ее «новой» формой, при отсутствии симптомов поражения респираторного тракта, в том числе во время ОРЗ.

Длительность назначения ингаляционных кортикостероидов – от 3 дней до 2 недель, возможно дольше. При назначении ингаляционных стероидов в качестве базисной терапии ее продолжительность должна составлять не менее 3 месяцев, при этом необходим ежемесячный осмотр врача-пульмонолога **(D)**. Доза будесонида (пульмикорта, суспензии для небулайзера) составляет 500 мкг/сут. Для ингаляций должны использоваться компрессорные или мембранные небулайзеры, в ультразвуковых небулайзерах будесонид (пульмикорт) разрушается. Отмена будесонида при длительном (более 3 недель) использовании происходит постепенно. После ингаляции пульмикорта необходима обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором, умывание).

Эффективность ингаляционных стероидов при остром бронхолите не доказана, их назначение не рекомендуется [49] **(C)**.

**Гемотрансфузия.** Гемотрансфузия эритроцитарной массы показана при гематокрите менее 30–35% **(D)**.

**Поздняя терапия сурфактантом.** Терапия сурфактантом проводилась в поздние сроки респираторного заболевания у детей с прогрессирующей БЛД, после чего наблюдалось острое улучшение оксигенации, однако эффект не был стойким [58]. Заместительная терапия сурфактантом при прогрессирующей БЛД приводит только к кратковременным благоприятным эффектам и не может быть рекомендована [26] **(C)**.

**Паливизумаб.** Для пассивной иммунопрофилактики RSV-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб (Синагис). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG<sub>1</sub>, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Белок F – поверхностный вирусный гликопротеид RSV, отличающийся высокой

консервативностью у различных штаммов вируса. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов RSV подтипов А и В. Паливизумаб применяется с целью снижения младенческой смертности, а также госпитализаций по поводу RSV-инфекций у детей групп риска, что подтверждается данными мета-анализа [59] (А) и фармакоэкономически обосновано [60] (D).

Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной RSV, у детей с высоким риском заражения данным вирусом, к которым относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев (дополнительный кислород); дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (А).

Паливизумаб противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам.

Синагис вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят в несколько мест. Разовая доза препарата составляет 15 мг на 1 кг массы тела. Схема применения препарата состоит из 5 инъекций, проводимых с интервалом  $30 \pm 5$  дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой RSV (с октября – декабря до марта – апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости, в период иммунизации на стационарном этапе – за 3–5 дней до выписки. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Детям, которые были инфицированы RSV во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

**Силденафил.** Использование силденафила у новорожденных находится в стадии накопления опыта и рассматривается как метод терапии стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, в особенности при отсутствии доступа для проведения ингаляций NO и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Рекомендовались дозы 0,3–1,0 мг/кг каждые 6–12 ч [61]. Опубликованы данные об опыте применения препарата в более высоких дозах, рекомендуемая при этом начальная доза силденафила составляет 0,5 мг/кг каждые 8 часов. При отсутствии системной артериальной гипотензии доза может быть постепенно увеличена в течение двух недель до достижения желаемых значений СДЛА или до максимальной дозы 2 мг/кг каждые 6 ч [14]. В двух небольших исследованиях, включавших 18 и 10 детей с БЛД, пролонгированная терапия силденафилом в дозе 1–8 мг/кг в сутки в комплексной терапии ЛГ сопровождалась эхокардиографическим и клиническим улучшением у большинства больных без значимых побочных эффектов [62, 63] (D). В настоящее время в России силденафил для лечения ЛГ

зарегистрирован с торговым названием Ревацио. У данного препарата нет указаний в инструкции о возможности использования в педиатрии (назначение «off-label»). Предполагается, что силденафил увеличивает риск тяжелой РН [64].

## 6. Дальнейшее ведение и прогноз

Ребенок с БЛД может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение при условии, что он не нуждается в дополнительном кислороде, при этом SatO<sub>2</sub> выше 90% при дыхании атмосферным воздухом, рентгенографическая картина в легких стабильна в динамике, наблюдается самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела, отсутствуют клинико-лабораторные признаки инфекции. Пациенты с SatO<sub>2</sub> <90% (при наличии ЛГ с SatO<sub>2</sub> <92%) нуждаются в домашней оксигенотерапии с помощью концентратора кислорода и продолжительной пульсоксиметрии.

Рекомендуют минимизировать контакты с инфекционными больными, исключить пассивное курение. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводятся: обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии, профилактика RSV-инфекции (иммунизация паливизумабом), вакцинация в соответствии с Национальным календарем [65]. Важна вакцинация противопневмококковой, противогриппозной вакциной (A). Поскольку недоношенным детям, особенно глубоконедоношенным, свойственны приступы апноэ (с брадикардией и десатурацией или без них), в том числе в течение 48–72 ч после введения вакцины, иммунизацию таких детей следует начинать в стационаре на этапе выхаживания при мониторинговании жизненных функций. Это позволяет быстро справиться с эпизодами апноэ путем увеличения подачи кислорода, редко – перевода на СРАР, ИВЛ. В случае развития у ребенка приступа апноэ на введение первой дозы вакцины введение последующих доз должно проводиться при условии мониторинга [66] (D).

Особого внимания после выписки заслуживают дети с тяжелой БЛД, получающие оксигенотерапию и имеющие осложнения заболевания. Больные с тяжелой БЛД с клиническими признаками хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка) нуждаются в наблюдении пульмонолога, контроле SatO<sub>2</sub>, ЭхоКГ с определением давления в легочной артерии для исключения ЛГ/легочного сердца. В возрасте старше 5 лет при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуют исследование функции внешнего дыхания, включая проведение бронхолитической пробы. Диагноз БЛД устанавливается до достижения ребенком 3 лет.

В настоящее время летальность при БЛД составляет 4,1% у детей первых 3 месяцев жизни, 1,2–2,6% в грудном возрасте [7, 67]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с

БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолит (обострение БЛД).

Течение и прогноз заболевания определяются развитием осложнений, которые регистрируются со следующей частотой: хроническая дыхательная недостаточность (15–60%), острая дыхательная недостаточность на фоне хронической (8–65%), легочная гипертензия (21–23%), легочное сердце (4%), системная артериальная гипертензия (13–43%), гипотрофия (25–40%) [7, 63].

Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются: задержка внутриутробного развития; продолжительная ИВЛ, в частности более 6 месяцев; внутрижелудочковые кровоизлияния; ЛГ/легочное сердце; необходимость дотации кислорода в возрасте старше года [68, 69] **(D)**.

С возрастом состояние больных улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Резидуальные рентгенологические изменения, повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей сохраняются длительно, что определяет развитие бронхообструктивного синдрома (обострений заболевания). Дети с БЛД относятся к группе риска тяжелого течения RSV-инфекции, протекающей в виде тяжелых бронхиолитов, требующих терапии в условиях ОРИТ, проведения оксигенотерапии, ИВЛ. У части больных с тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхиолит, локальный пневмосклероз, бронхоэктазы) как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются в зрелом возрасте. Бронхолегочная дисплазия – фактор риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких у взрослых [70] **(D)**.

## Литература

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М., Российское респираторное общество, 2009: 18.
2. Ehrenkranz R.A. et al. Validation of National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116: 1353–60.
3. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 163: 1723–29.
4. Walsh M., Yao Q., Gettner P. et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305–11.
5. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med. 2003; 168: 356–96.

6. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 2: 658–68.

7. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Под ред. профессора Л.Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010: 152.

8. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. Pediatrics. 1999; 103: 759–65.

9. Bancalari E., Claure N., Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology, and definition. Semin Neonatol 2003; 8:63–71.

10. 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; 72: 530–3.

11. Thomas M., Greenough A., Johnson A. H. et al. Frequent wheeze at follow-up of very preterm infants – which factors are predictive? Arch. Dis. Child. 2003; 87: 320–4.

12. Румянцев А.Г., Григорянц Л.Я. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. Практическое руководство по детским болезням / Под общ. ред. В.Ф. Коколиной и А.Г.Румянцева. Т. IV. Гематология / Онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика М, 2004: 234–76.

13. Galie N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2009; 30 (20): 2493–537.

14. Abman S.H. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. Advances in pulmonary hypertension. 2011; 10 (2): 98–103.

15. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Легочная гипертензия и легочное сердце – осложнения бронхолегочной дисплазии // Вопросы диагностики в педиатрии. 2013; 5 (4): 5–13.

16. Cerro M.J, Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1(2):286–298.

17. Петрова Н.А., Добродеева И.В., Пальчик А.Б. и др. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией // Педиатрия. 2009; 87 (1): 13–18.

18. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О. и др. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. Педиатрия. 2013; 92 (3): 32–37.
19. Неонатальная хирургия / Под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. М.: Династия, 2011:680.
20. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. и др. Синдром Вильсона–Микити – редкое хроническое заболевание легких новорожденных // Педиатрия. 2014; 93 (1): 38–42.
21. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362: 1970–79.
22. Sandri F., Plavka R., Ancora G. et al. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125:e1402–e1409.
23. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD000510.
24. Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M. et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003063.
25. Verder H., Robertson B., Greisen G. et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 1051–55.
26. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. Neonatology 2013; 103:353–68.
27. Morley C.J. Volume-limited and volumetargeted ventilation. Clin Perinatol 2012; 39: 513–23.
28. Wheeler K., Klingenberg C., McCallion N. et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD003666.
29. Erickson S.J., Grauaug A., Gurrin L. et al. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia J Paediatr Child Health 2002; 38: 560–562.

30. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:295–310.
31. Askie L.M., Henderson-Smart D.J., Irwig L. et al. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 959–67.
32. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C. et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959–69.
33. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants *N Engl J Med* 2011; 364: 1680–1682.
34. Nievas F.F., Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia: an update for the pediatrician. *Clin. Pediatr.* 2002; 41: 77–85.
35. Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам. Рекомендации Британского торакального общества // Пульмонология. 2005; 5: 13–34.
36. Schmidt B., Roberts R.S., Davis P. et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity *N Engl J Med* 2006; 354: 2112–21.
37. Henderson-Smart D.J., Davis P.G. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000139.
38. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW: Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001146
39. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW: Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001145
40. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC: Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease *Pediatrics* 2005; 115: 655–661
41. Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Геппе Н. А., и др. Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации. Под ред. академика РАМН Н. Н. Володина. М.: Издательство ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010: 56.
42. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics.* 2006; 117:75-83.
43. Onland W, Offringa M, Jaegere A. P. De, van Kaam AH. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *Pediatrics.* 2009; 123 (1):367-77.



44. Watterberg K. L., Gerdes J. S., Cole C. H., et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
45. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 23: CD003214.
46. Yuksel B., Greenough A., Maconachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device for wheezy premature infants in the first two years of life. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 782–85.
47. Wilkie R. A., Bryan M. H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J. Pediatr.* 1987. 111; 2: 278-282.
48. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар-Мед, 2004: 177-190.
49. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
50. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-8.
51. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-7.
52. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., Shah V.S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3. <http://www.nichd.nih.gov/cochraneneonatal/Shah8/Shah.htm>
53. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L., Dunn M.S. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3. <http://www.nichd.nih.gov/cochraneneonatal/shah2/Shah.htm>
54. Dugas M. A., Nguyen D., Frenette L., et al. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 115: 566-572.
55. Pantalitschka T., Poets C. F. Inhaled drugs for the prevent and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 703-8.
56. Овсянников Д. Ю., Дегтярева Е. А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 4: 10-6.

57. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дисс....д.м.н. М., 2010: 48
58. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, Perlman M: Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics* 1995; 95: 851–4.
59. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A. W., et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12 (5): 580-8.
60. Игнатъева В.И., Авксентьева М. В., Реброва О.Ю. и др. Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013 гг. в Москве. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (6): 17-26.
61. Янг Т., Мангум Б. Неофакс 2006. М.: Веретя, 2006: 332.
62. Mourani P M, Sontag M K, Dunbar Ivy D, et al. Effects of Long-term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. *J Pediatr.* 2009; 154(3): 379–384.e2.
63. Дегтярева Е А, Овсянников Д Ю, Зайцева Н О., и др. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия.* 2013; 5: 32-39.
64. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2009; 155: 841.
65. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013: 117-31.
66. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (4): 30-6.
67. Tommiska V., Heinonen K., Kero P., et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996- 1997. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed 2003;88:F29.
68. Столл Б. Дж., Клигман Р. М. Поражения дыхательных путей. В кн.: Берман Р. Э., Р. М. Клигман, Х. Б. Джонсон. *Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 1.* М.: ООО «Рид Элсивер», 2009: 371-99.
69. Khemani E, McElhinney D B, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007;120(6):1260-69.

70. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013; 5 (1): 5-11.