

DOI: 10.15690/pf.v13i4.1603

А.А. Баранов^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, Н.Н. Володин⁴, И.В. Давыдова^{1,3}, Д.Ю. Овсянников⁵, Д.О. Иванов⁶, Е.В. Бойцова⁷, Г.В. Яцык¹, А.Г. Антонов⁸, О.В. Ионов⁸, А.Ю. Рындин⁸, В.А. Гребенников², И.Г. Солдатова², А.И. Чубарова²

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Ведение детей с бронхолегочной дисплазией

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 12.06.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Бронхолегочная дисплазия — одно из наиболее значимых хронических респираторных заболеваний раннего детского возраста. В статье представлены современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии, а также пути предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов заболевания у пациентов в возрасте старше 3 лет. Членами профессиональных ассоциаций — Союза педиатров России и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины — в соответствии с принципами доказательной медицины обобщены опыт ведения данной категории больных ведущими педиатрическими центрами Российской Федерации, изложены современные научно-практические данные, соответствующие мировому уровню знаний по настоящей проблеме.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, критерии диагностики, классификация, терапия, профилактика, прогноз.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О., Бойцова Е.В., Яцык Г.В., Антонов А.Г., Ионов О.В., Рындин А.Ю., Гребенников В.А., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 319–333. doi: 10.15690/pf.v13i4.1603)

АКТУАЛЬНОСТЬ

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

Рекомендации по выбору методов диагностики, профилактики и лечения БЛД, основанные на результатах многоцентровых научных исследований и современном опыте работы ведущих клиник, разработаны с учетом особенностей организации медицинской помощи в учреждениях различного функционального уровня — родильных домах, региональных перинатальных

центрах, многопрофильных стационарах, учреждениях амбулаторно-поликлинического звена [1]. В клинических рекомендациях представлена характеристика профилактических и терапевтических вмешательств, которые используются у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных и отделениях патологии новорожденных и патологии детей раннего возраста на реабилитационном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высокого качества и надежности. Оценка их значимости проведена в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незре-

рых 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 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

КОД ПО МКБ-10

P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде.

ЭТИОЛОГИЯ

Бронхолегочная дисплазия — мультифакториальное заболевание. Представленные в табл. 2 факторы риска могут быть идентифицированы у пациентов, развивающих БЛД.

ФЕНОТИПЫ БОЛЕЗНИ

Средний гестационный возраст большинства детей, развивающих БЛД, в современных условиях составляет 28 нед; подавляющее большинство случаев (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 бронхолегочная дисплазия» — 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 с 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 или возникновением апноэ. Синоним термина «новая бронхолегочная дисплазия» — *постсурфактантная БЛД*. Следует учитывать, что после применения препаратов сурфактанта возможно развитие как новой, так и классической формы заболевания.

Основные отличия классической и новой формы БЛД обобщены в табл. 3.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Тяжесть и прогноз БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ — возраст, суммирующий срок гестации и срок постнатальной жизни в неделях) у детей, родившихся с гестационным возрастом < 32 нед; на 56-й день жизни или при выписке, если она наступит раньше (**1А**), — у детей с гестационным возрастом > 32 нед [3] (табл. 4).

Необходимость кислородотерапии (фракция кислорода во вдыхаемой смеси, Fraction of Inspired Oxygen, $FiO_2 > 21\%$) и/или респираторной терапии положительным давлением (вентиляция под положительным давлением, Positive Pressure Ventilation, PPV; или постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, Nose Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) на 36-й нед ПКВ (или 56-е сут 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 искусственную вентиляцию легких

Aleksander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Nikolay N. Volodin⁴, Irina V. Davydova^{1, 3}, Dmitry U. Ovsyannikov⁵, Dmitry O. Ivanov⁶, Evgenia V. Boytsova⁷, Galina V. Yatsik¹, Albert G. Antonov⁸, Oleg V. Ionov⁸, Andrey U. Ryndin⁸, Vladimir A. Grebennikov², Irina G. Soldatova², Antonina I. Chubarova²

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Child Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

⁶ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Scientific Research Institute of Pulmonology at the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia

Bronchopulmonary dysplasia is one of the most significant early childhood chronic respiratory diseases. The article features modern approaches to preventing, diagnosing and treating broncho-pulmonary dysplasia, as well as ways of preventing complications and undesirable disease outcomes in patients older than 3 years. Members of professional associations — Union of Pediatricians of Russia and Russian Association of Perinatal Medicine Specialists — have summarized the experience of managing this category of patients at leading Russian pediatric centers according to the principles of evidence-based medicine and have provided scientific and practical data corresponding to the world level of knowledge with regard to the present problem.

Key words: broncho-pulmonary dysplasia, diagnosis criteria, classification, therapy, prophylaxis, prognosis.

(For citation: Baranov Aleksander A., Namazova-Baranova Leyla S., Volodin Nikolay N., Davydova Irina V., Ovsyannikov Dmitry U., Ivanov Dmitry O., Boytsova Evgenia V., Yatsik Galina V., Antonov Albert G., Ionov Oleg V., Ryndin Andrey U., Grebennikov Vladimir A., Soldatova Irina G., Chubarova Antonina I. Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 319–333. doi: 10.15690/pf.v13i4.1603)

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1C Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2A Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2B Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений. Польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация. Альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

(ИВЛ) для лечения нелегочного заболевания (центральное апноэ, паралич диафрагмы 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) [4].

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 сатурации кислорода

(SatO₂), для поддержания которого ребенку в указанные сроки оценки (36 нед ПКВ/56 дней жизни, или при выписке) может потребоваться дополнительный кислород (**2B**). Таким показателем была определена SatO₂ ≥ 90%, ставшая 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 O₂ > 30% в 36 нед ПКВ для поддержания значений SatO₂ 90–96%,

Таблица 2. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии [2]

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

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, MAP — среднее давление в дыхательных путях.

Таблица 3. Основные отличия классической и новой формы бронхолегочной дисплазии [2]

Показатель	Классическая (старая)	Постсурфактантная (новая)
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 региональная 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 нед
Масса тела при рождении	Любая	400–1000 г
Респираторный дистресс-синдром	Во всех случаях, тяжелый	Не обязательно, легкий и среднетяжелый
Респираторная терапия	ИВЛ более 3–6 сут, 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

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси, PIP — положительное давление на вдохе, MAP — среднее давление в дыхательных путях.

страдают БЛД. У детей, зависимых от кислорода с FiO₂ < 30% или имеющих SatO₂ > 96%, при дотации дополнительного O₂ > 30% проводится постепенное уменьшение содержания O₂ вплоть до дыхания комнатным воздухом под контролем SatO₂. Если при дыхании комнатным воздухом в течение по крайней мере 30 мин значения SatO₂ составляют > 89%, то ребенок расценивается как не нуждающийся в кислородотерапии [5]. Использование данного определения БЛД позволяет снизить частоту диагностики тяжелых форм заболевания и продолжительность кислородотерапии.

В соответствии с классификациями БЛД Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и Российского респираторного общества, кроме тяжести заболевания выделяются клинические формы (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), которые целесообразно рассматривать как отдельные фенотипы болезни (см. соответствующий раздел) [6].

Отечественная классификация выделяет также периоды заболевания (обострение, ремиссия) и осложнения. В фазе ремиссии состояние больного определяется тяжестью течения заболевания и наличием осложнений. Фаза

Таблица 4. Классификация бронхолегочной дисплазии (БЛД) [4]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	Менее 32 нед	32 нед и более
	Время и условия оценки	
	36 нед постконцептуального возраста или выписки домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дней после рождения или выписки домой (что наступит раньше)
Терапия кислородом более 21% в течение 28 сут*		
Легкая	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая	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	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 — вентиляция под положительным давлением; nCPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

Таблица 5. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести [7]

Степень дыхательной недостаточности	PaO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

обострения заболевания характеризуется ухудшением состояния больного, что проявляется усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности (у тяжелых больных на фоне хронической дыхательной недостаточности, как правило, при присоединении острого респираторного заболевания, чаще всего респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, РСВ).

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 у детей с БЛД используются показатели парциального давления кислорода в артериальной крови (Partial Pressure of Oxygen, PaO₂) и SatO₂, при этом оценка SatO₂ предпочтительнее. Степень хронической дыхательной недостаточности устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией (табл. 5) [7]. Пациенты, имеющие 2-ю степень, нуждаются в домашней кислородотерапии (1С).

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Пример формулировки диагноза:

- Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность.

При формулировке диагноза необходимо указывать тяжесть течения заболевания. В возрасте до 28 сут жизни диагноз БЛД не может быть установлен, поэтому 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Специфических клинических проявлений БЛД нет. Начальные проявления заболевания тесно связаны с клинической картиной РДС. При неосложненном РДС на 3–4-е сут жизни обычно наступает улучшение, а выздоровление 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. При легком течении наблюдается невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 нед, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния, «снять» ребенка с ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев. Реинтубации являются фактором риска тяжелого течения заболевания (1С) [2].

При объективном исследовании обычно выявляют бледные кожные покровы с цианотичным оттенком. На фоне терапии глюкокортикостероидами возможно

развитие кушингоидного синдрома. Грудная клетка эмфизематозно вздута; характерны тахипноэ до 80–100/мин, 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.

Перкуссия грудной клетки не проводится детям с ОНМТ и ЭНМТ в связи с риском интракраниальных кровоизлияний.

Для аускультативной картины БЛД типичны ослабленные дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление свистящих, мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности. К проявлениям бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислорода, клинически сопровождаемые свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У отдельных пациентов с БЛД возможен стридор: в случае его развития требуется исключить постинтубационное повреждение 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, а также срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности.

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

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением бронхообструктивного синдрома. Тогда как БЛД доношенных часто протекает с длительными, стойкими, резистентными к терапии бронхообструктивными эпизодами.

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 стать результатом врожденных пневмонии или сепсиса, вызванного стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*).

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная дина-

мика, 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.

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, а также признаками текущей дыхательной недостаточности. Следовательно, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее, отсроченное развитие кислородозависимости [8]. Длительная кислородозависимость у таких пациентов часто обусловлена функционирующим открытым артериальным протоком 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.

Диагностическая программа (табл. 6)

Критерии диагностики

Критерии диагностики БЛД подразделяются на клинические и рентгенологические.

Клинические критерии включают в себя пребывание на ИВЛ на 1-й нед жизни и/или респираторную терапию nCPAP и др., терапию $\text{FiO}_2 > 21\%$ в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость), а также наличие дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающуюся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP).

Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Для рентгенологической оценки БЛД предложена новая простая шкала (табл. 7), позволяющая дифференцировать детей, зависимых и не зависимых от кислорода в 36 нед постконцептуального возраста, и предсказать рецидивирование респираторных симптомов в 6 мес корригированного возраста (2С) [10].

Рентгенологическое исследование грудной клетки рекомендуется проводить детям с БЛД в ОРИТ новорож-

Таблица 6. Диагностическая программа при бронхолегочной дисплазии

Обязательные диагностические исследования	Дополнительные диагностические исследования (по показаниям)
Клинический анализ крови	Эхокардиография
Рентгенограмма грудной клетки	Компьютерная томография
Исследование кислотно-основного состояния	Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность легочных сосудов
Пульсоксиметрия	Полисомнография
Контроль артериального давления	Флоуметрия спокойного дыхания
Электрокардиография	-

Таблица 7. Рентгенологическая шкала оценки бронхолегочной дисплазии (модифицировано из [10])

Показатель	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	Множественные/ 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.

Таблица 8. Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей

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 подчеркнут	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, возможна кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Легкая, 1–5 баллов	Среднетяжелая, 6–10 баллов	Тяжелая, 11–15 баллов

денных не реже 1–2 раз/мес; при ухудшении состояния, подозрении на развитие пневмонии, синдромов «утечки воздуха» — чаще.

Диагностические методы

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях:

- 1) при дифференциальной диагностике с другими бронхолегочными заболеваниями, например, интерстициальными заболеваниями легких;
- 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 бронхопневмонита;
- 5) для исключения врожденных пороков развития легких.

Для объективизации данных ВРКТ-исследований в настоящее время применяется отечественная рентгенологическая шкала балльной оценки степени тяжести БЛД (табл. 8) [11].

Уменьшение суммы баллов происходит преимущественно за счет снижения гиперинфляции и распространенности фиброзных проявлений. Вместе с тем рентгенологические изменения при проведении ВРКТ в той или иной степени остаются у всех больных с БЛД до двухлетнего возраста и более, независимо от степени тяжести заболевания (1С).

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 ОРПТ следует проводить клинический анализ крови 2 раза/нед.

Исследование **кислотно-основного состояния и мониторинг оксигенации** проводятся в спокойном состоянии, так как у кислородозависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды десатурации и гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме. Кроме того, если определение pH и парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) возможно и при исследовании капиллярной крови, то определение PaO₂ в капиллярной крови всегда дает ложно низкие значения. Идеальным для мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия. Дети с высокой легочной гипертензией и длительной кислородной зависимостью нуждаются в пролонгированной пульсоксиметрии.

Электрокардиография позволяет выявить признаки перегрузки, гипертрофии правых отделов сердца, высокий зубец P при осложнении БЛД легочной гипертензией (ЛГ). В то же время в норме результат исследования не исключает наличия тяжелой ЛГ. Электрокардиография имеет недостаточные чувствительность и положительную прогностическую ценность для выявления гипер-

трофии правого желудочка как маркера ЛГ, и поэтому не должна использоваться в качестве метода скрининга развития ЛГ (2С).

Эхокардиография проводится в режиме доплер-ЭхоКГ с определением кровотока через открытый артериальный проток и для диагностики ЛГ. ЭхоКГ является основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ. Эхокардиографическим критерием возможной ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) по диагностике и лечению ЛГ (2009), является повышение систолического давления в легочной артерии до 37–50 мм рт. ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с, при наличии или отсутствии дополнительных признаков ЛГ [13, 14] (2С). При отсутствии количественной оценки наличия ЛГ с помощью измерения длины струи трикуспидальной регургитации у пациентов с БЛД качественные характеристики, включая увеличение размеров правого предсердия, гипертрофию и дилатацию правого желудочка, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки, не могут обеспечить хорошую диагностическую ценность для выявления ЛГ.

Недоношенные новорожденные в возрасте менее 26 нед находятся в группе высокого риска развития поздней ЛГ. Кроме того, на предмет ЛГ должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется сохранением и/или усилением потребности в кислороде с высоким FiO_2 . Другим способом скрининга ЛГ является проведение ЭхоКГ каждому пациенту со среднетяжелой/тяжелой БЛД в 36 нед ПКВ, то есть нуждающемуся в этом возрасте в кислородотерапии (2С) [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) > 25 мм рт. ст. и индекса резистентности легочных сосудов > 3,0 единиц Вуда (WU) m^2 при двухжелудочковом кровообращении [16]. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД в следующих клинических ситуациях:

- 1) при персистирующих признаках тяжелого кардиореспираторного заболевания, не относящихся напрямую к заболеванию дыхательных путей;
- 2) вероятной или доказанной ЛГ, несмотря на оптимальное лечение заболевания легких, ЛГ и сопутствующих патологических состояний;
- 3) подозрении на «непропорциональную» ЛГ, характеризующуюся одышкой, недостаточно объяснимой поражением легких, показателем срдЛА ≥ 40 –45 мм рт. ст.;
- 4) частых эпизодах правожелудочковой недостаточности;
- 5) рецидивирующих отеках легких;
- 6) отсутствию эхокардиографических критериев ЛГ при наличии клинических признаков, не позволяющих исключить ЛГ;
- 7) уточнении показаний для назначения хронической специфической терапии ЛГ (вазодилататорами);
- 8) для диагностики ЛГ у пациентов, которым показано хирургическое лечение [13, 14].

Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких, безопасным в использовании. Если после 5–10-минутной ингаляции кислорода с $\text{FiO}_2 > 0,8$ 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 ее проведению определяются гестационным возрастом и наличием периодического дыхания или эпизодов апноэ. Полное исследование желательно при появлении, помимо апноэ, таких симптомов возможной обструкции верхних дыхательных путей, как брадикардия во сне и храп [17].

Флоуметрия спокойного дыхания. Регистрация респираторного паттерна в состоянии естественного сна ребенка (без необходимости сотрудничества пациента с исследователем) позволяет оценить параметры функции внешнего дыхания у детей с БЛД в любом возрасте в ремиссии или при обострении бронхолегочного процесса, что может быть использовано для коррекции бронхолитической терапии, а также в прогностических целях [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с вирусными, бактериальными, грибковыми инфекциями (пневмониями, в том числе микроаспирационными, сепсисом, острым РДС, врожденным туберкулезом), синдромом аспирации мекония, врожденными пороками сердца и крупных сосудов (например, тотальным аномальным дренажом легочных вен), персистирующей легочной гипертензией новорожденных, легочной лимфангиоэктазией, муковисцидозом, дефицитом сурфактантного протеина В, обструкцией верхних дыхательных путей, иммунодефицитным состоянием, гастроэзофагеальным рефлюксом, трахеобронхомаляцией.

Тяжелая интерстициальная эмфизема легких и приобретенная лобарная эмфизема (следствие грануляций бронхов), развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут имитировать рентгенографическую картину БЛД уже в первые 3 нед жизни. 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 нед жизни формирующаяся БЛД может потребовать дифференциального диагноза с другими формами хронических заболеваний легких у новорожденных — синдромом Вильсона–Микити, хронической легочной недостаточностью недоношенных, облитерирующим бронхолитом. 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 Поттера (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 респира-

торными заболеваниями является учет диагностических критериев БЛД.

Среди хронических заболеваний легких БЛД дифференцируют с врожденными пороками развития легких, облитерирующим бронхолитом, эмфиземой легких. Однако, наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика БЛД с другими интерстициальными заболеваниями легких, свойственными новорожденным детям и детям грудного возраста, — нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев (доброкачественное тахипноэ младенцев), легочным интерстициальным гликогенозом, врожденным легочным альвеолярным протеинозом, альвеолярно-капиллярной дисплазией [19, 20]. Незаменимую помощь в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких оказывает компьютерная томография органов грудной клетки; в ряде случаев может потребоваться проведение биопсии легких, генетическое исследование.

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 сут жизни). Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в легких, 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 традиционно используемых вмешательств у детей с БЛД не подтверждена с позиций доказательной медицины (антенатальные вмешательства, диуретики, закрытие открытого артериального протока, антиоксиданты, оксид азота, питание, ограничение жидкости, кромоны), поэтому в данных рекомендациях они не рассматриваются. Как эффективное вмешательство в настоящее время расценивается витамин А, однако парентеральная форма, в отношении которой получены доказательства эффективности, не зарегистрирована к применению в Российской Федерации.

CPAP/методика INSURE. Тактика раннего начала CPAP и селективного введения сурфактанта более эффективна, чем рутинное проведение профилактики у детей, поскольку снижает необходимость интубации, а также риск смертельного исхода и/или развития БЛД [21–23].

Проведения ИВЛ можно избежать при использовании техники INSURE (INTubate–SURfactant–Extubate to CPAP; Интубация–Сурфактант–Экстубация с переводом на CPAP): в рандомизированных исследованиях было показано, как данная тактика снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [24, 25] (1B).

Недоношенным новорожденным с гестационным возрастом > 28 нед может быть выполнена экстубация с переводом на CPAP или назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (Nasal Intermittent

Positive Pressure Ventilation, nIPPV) сразу после введения сурфактанта, при этом необходимо провести клиническую оценку относительно переносимости данной процедуры для каждого пациента [26] (2B).

Искусственная вентиляция легких. Продолжительность ИВЛ и дыхательные объемы следует минимизировать для того, чтобы максимально снизить повреждающее действие на легкие [26] (1B).

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 риск развития БЛД [26] (2B). При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии при $pH > 7,22$ [26] (2B). Следует избегать гипокапнии, так как она связана с повышенным риском развития БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции [26, 29] (2B).

Контроль оксигенации. Необходимым условием проведения оксигенотерапии является непрерывный мониторинг оксигенации методом пульсоксиметрии с первой минуты жизни (1B). Для максимальной информативности датчик пульсоксиметра устанавливается в область 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 и БЛД [30, 31] (2B). Доказано, что уровень $SatO_2 < 90\%$ у детей с БЛД уменьшает частоту формирования ретинопатии недоношенных практически в 2 раза, однако смертность при этом увеличивается, особенно у детей, рожденных до 27-й нед гестации [32, 33]. Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон $SatO_2$ должен находиться в пределах 90–95% [24] (2B). Обычно $SatO_2$ в пределах 90–95% гарантирует уровень $PaO_2 > 45$ и < 100 мм рт. ст. После введения сурфактанта следует избегать гипероксического пика посредством быстрого снижения FiO_2 . Следует избегать колебаний $SatO_2$ в постнатальном периоде [26] (2C).

Отдельную группу составляют пациенты с БЛД, осложненной ЛГ. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом лечения пациентов с БЛД, осложненной ЛГ, как и при других вариантах ЛГ, связанной с гипоксемией [13]. Главными эффектами кислорода при ЛГ являются 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_2 , несмотря на проводимое консервативное лечение, предпочтение в стратегии дальнейшего лечения должно отдаваться пролонгированной ИВЛ [14] (2C).

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с ЛГ при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., развитии гипоксемии с показателями $SatO_2 < 94\%$ [13] (2C). При значениях $SatO_2 < 92–94\%$ у пациентов с легочной гипертензией возможно формирование легочного сердца на фоне длительной вазоконстрикции. Гипоксемия, как периодическая, так и пролонгированная, является

* Использование в терапии препаратов, не разрешенных к применению у детей согласно Инструкции (off label), возможно с разрешения Локального этического комитета медицинской организации при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

важной причиной персистирующей ЛГ у больных с БЛД. Моментальная оценка уровня оксигенации («контрольная проверка») недостаточна для решения вопроса о количестве необходимого кислорода для терапии. В этой связи 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 с использованием концентраторов кислорода («длительная домашняя кислородотерапия»). Эффекты домашней кислородотерапии у детей с БЛД, помимо уменьшения степени ЛГ, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки, включают в себя улучшение роста и репарации легких, качества жизни, профилактику развития ЛС и внезапной младенческой смерти [5]. Перед назначением длительной кислородотерапии необходимо убедиться, что возможности медикаментозной терапии БЛД для пациента исчерпаны, и максимально возможная терапия не приводит к повышению уровня SatO₂ выше пограничных значений [34].

В кислородотерапии нуждаются также пациенты с БЛД, осложненной ЛГ и гипоксемией, во время авиаперелетов при SatO₂ < 92%. У пациентов с уровнем SatO₂ 92–94% для принятия решения о необходимости кислородотерапии во время авиаперелета рекомендуется проведение гипоксического провокационного теста. Если перелет необходим, то для детей с БЛД, находящихся на постоянной кислородотерапии, доза кислорода подбирается в бодикамере. Недоношенные дети при присоединении респираторной инфекции не должны подвергаться перелетам в течение 6 мес корригированного возраста в связи с повышенным риском апноэ в гипоксической среде [35] (2B).

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 центральной нервной системы 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 ОРИТ. При отлучении от кислорода необходимо придерживаться следующих принципов.

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SatO₂ 90–95%, а у детей с ЛГ/легочным сердцем — не ниже 92–94%. Уровни SatO₂ должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.
2. В случае стабильного состояния ребенка с БЛД попытка прекращения дополнительной оксигенации начинается под контролем SatO₂ после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин с интервалом 2 нед.
3. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SatO₂ в пределах > 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 мин, то можно проводить попытки отлучения их от дополнительного кислорода.
4. Если уровни SatO₂ нормальны, кислородотерапию прекращают во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг значений SatO₂ с записью на протяжении всей ночи. Нормальные уровни SatO₂ 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, т. к. низкая прибавка в весе — ключевой и надежный критерий наличия эпизодов гипоксемии.
6. Прекращать кислородотерапию рекомендуется при стабильном состоянии пациента, только после отмены диуретиков и системных глюкокортикостероидов.
7. При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, гастроэзофагеальный рефлюкс, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца [34].

Метилксантин. Терапия кофеином должна быть частью стандартного ухода за глубоко недоношенными детьми с РДС, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [36, 37] (2A).

У младенцев с апноэ, а также с целью облегчения прекращения ИВЛ следует применять кофеин [26] (2A). Следует также рассмотреть применение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например с весом при рождении < 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной ИВЛ [26] (2B).

В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата; доступной является бензоат-натриевая соль кофеина (МНН: кофеин, код АТХ: N06BC01), которую рекомендуется назначать внутривенно из расчета нагрузочной дозы 20 мг/кг и поддерживающей — 5 мг/кг в 1–2 приема. Назначать кофеин следует как можно раньше — с первых суток жизни — всем новорожденным с массой тела < 1250 г, находящимся на ИВЛ. При неэффективности дозы 5 мг/кг поддерживающая доза увеличивается до 10 мг/кг. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33–35 нед и отсутствии апноэ. Возможные побочные действия — тахикардия, тахипноэ, тремор, возбуждение, судороги, рвота. При развитии тахикардии с частотой сердечных сокращений > 180 в мин необходимо снизить поддерживающую дозу кофеина с 10 до 5 мг/кг, при сохраняющейся тахикардии (в отсутствии других видимых причин) — кофеин отменяют. При холестазах и гипербилирубинемии клиренс кофеина снижается, что может привести к кофеиновой интоксикации.

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 FiO₂ и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. **Терапия дексаметазоном** (код АТХ: H02AB02) должна начинаться не ранее 7–14-го дня жизни, малыми дозами и коротким курсом. Это связано с высокой частотой ранних (инфекции, перфорации желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников, остеопения) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга, повышение частоты детского церебрального паралича, 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 глюкокортикостероидов будет превышать риски [38–40].

Для облегчения экстубации у младенцев, которые оставались на ИВЛ в течение 1–2 нед, следует рассмотреть вопрос о коротком курсе терапии дексаметазоном

в низких или очень низких дозах, с дальнейшим постепенным их снижением [26] (**1B**). Дексаметазон назначается не ранее 7-х сут жизни.

Показания к назначению дексаметазона:

- длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут);
- неудачные попытки экстубации;
- $FiO_2 > 35-50\%$;
- необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ;
- среднее давление в дыхательных путях (Mean Airway Pressure, MAP) $> 7-10$ см вод. ст.;
- рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани [41].

Противопоказания к назначению дексаметазона и основания для отмены:

- текущая активная грибковая инфекция с соответствующими маркерами системной воспалительной реакции;
- любая стадия энтероколита;
- стойкая гипергликемия ($> 8,6$ ммоль/л, для детей с массой тела < 2000 г — до 7 ммоль/л);
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта по заключению ЭхоКГ;
- стойкая артериальная гипертензия [41].

Бактериальная инфекция не является противопоказанием для назначения дексаметазона в 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 (1–3-й день) — 0,15 мг/кг в сут;
- 4–6-й день — 0,1 мг/кг в сут;
- 7–8-й день — 0,05 мг/кг в сут;
- 9–10-й день — 0,02 мг/кг в сут в два введения, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг [42, 43] (**2A**).

Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сут лечения: если через 3 дня ребенок не экстубируется, вместо уменьшения дозы дексаметазона до 0,1 мг/кг в сут она увеличивается до 0,3 мг/кг в сут на 3 дня, затем схема повторяется сначала. В случае снижения FiO_2 и положительного давления на вдохе (Peak Inspiratory Pressure, 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 него отсутствует эффект 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.

Возможно использование другого стероидного препарата — **гидрокортизона** (код АТХ: Н02АВ09), который по эффективности не уступает дексаметазону и может являться безопасным аналогом дексаметазона при про-

филактике и лечении БЛД [41]. Не доказано повреждение ткани мозга или уменьшение его объема у детей с БЛД, находившихся на терапии гидрокортизоном [44].

Ингаляционные стероиды. Альтернативой применения системных стероидов при БЛД являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). До настоящего времени нет данных о том, что использование ИГКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы [45–48]. С одной стороны, получены доказательства, что длительное использование **будесонида** в виде суспензии (код АТХ: R03BA02) 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 [49], а также снижает уровень ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [50]. С другой стороны, настораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, особенно у недоношенных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективность–безопасность применения ИГКС у данной категории больных. Будесонид относится к препаратам off label (применение по показаниям после получения информированного согласия родителей, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного стационара) у детей с БЛД младше 6 мес. Вопрос о назначении будесонида может рассматриваться в следующих клинических ситуациях:

- только у детей с тяжелой БЛД, т.е. находящихся/находившихся на ИВЛ в 36 нед ПКВ, или 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста при рождении);
- при классической форме БЛД;
- наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы);
- осложнении БЛД легочной гипертензией;
- отсутствии иммунопрофилактики РСВ-инфекции;
- развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхоолита.

Ингаляционные стероиды не должны назначаться детям с легкой БЛД, ее «новой» формой, в случаях отсутствия симптомов бронхообструкции, в том числе во время острой респираторной вирусной инфекции.

Длительность назначения ингаляционных глюкокортикостероидов в случае обострения БЛД на фоне острой респираторной вирусной инфекции составляет от 3 дней до 2 нед, возможно дольше. При назначении ингаляционных стероидов в качестве базисной терапии ее продолжительность должна составлять не менее 3 мес, при этом необходим ежемесячный осмотр у врача-пульмонолога. Доза будесонида (суспензии для небулайзера) составляет 500 мкг/сут. Для ингаляций должны использоваться компрессорные или мембранные небулайзеры, в ультразвуковых небулайзерах будесонид разрушается. Отмена будесонида при длительном (более 3 нед) использовании происходит постепенно. После ингаляции будесонида необходимы обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором), умывание, тщательное промывание глаз.

Ингаляционные бронхолитики. Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (**сальбутамол**, код АТХ: R03AC02), антихолинергические препараты (**ипратропия бромид**, код АТХ: R03BB01) или их комбинацию: например, ипратропия бромид + фенотерол (код

АТХ: R03AK03). 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 β_2 -агонисты и антихолинергетики, обладая синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и газы крови [51] (**1C**). Тем не менее, нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), доказывающих положительный исход их длительного применения.

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 [52] (**1B**). Ингаляционные бронхолитики можно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками бронхообструктивного синдрома [53, 54].

Использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью.

Ипратропия бромид + фенотерол относится к применению off label у новорожденных. В 0,1 мл (2 капли) препарата содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида. *Дозировка:* 1 капля/кг в ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl). Ингаляции проводятся с помощью небулайзера каждые 6–8 ч только при клинически значимом бронхообструктивном синдроме коротким курсом или ситуационно. Длительное бесконтрольное применение препарата противопоказано. *Побочные эффекты:* возбуждение, тахикардия, 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. Гипокалиемия, связанная с назначением препарата, может быть усилена при одновременном назначении эуфиллина, стероидов и диуретиков в качестве дополнительной терапии тяжелых обострений БЛД [41].

Учитывая, что обострения БЛД протекают преимущественно в виде острых бронхитов, в рекомендациях Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) по ведению бронхитов указано проводить терапевтический тест с помощью бронходилататора (сальбутамола) у таких пациентов (**2C**). Использование препарата должно быть продолжено только в том случае, если регистрируется четкая клиническая реакция [55]. Некоторые исследования, проведенные у детей, страдающих бронхитом, показали улучшение в клинических показателях и SatO₂ сразу же после приема сальбутамола [56, 57]. Несмотря на то, что не существует доказательств эффективности бронходилататоров, на основании клинического опыта можно предположить, что в некоторых случаях лечение ими может быть эффективным. Таким образом, рекомендуется провести пробное лечение с использованием бронходилататоров, объективно проверив терапевтический ответ (оценка одышки, частоты дыхания и SatO₂), и продолжить их использование только в том случае, если будет зарегистрирована клиническая эффективность.

Поздняя терапия сурфактантом. Заместительная терапия сурфактантом при прогрессирующей БЛД приводит только к кратковременным благоприятным эффектам, поэтому не может быть рекомендована [26, 58] (**2C**).

Паливизумаб. Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб

(код АТХ: J06BB16). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторно-синцитиального вируса, и применяется с целью снижения младенческой смертности, а также госпитализаций по поводу РСВ-инфекций у детей групп риска, что подтверждается данными метаанализа [59] (**2A**) и обосновано фармакоэкономически [60]. Эффективность и безопасность препарата подтверждена отечественными исследованиями [61].

*Показанием к применению паливизумаба является профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной РСВ, у детей с высоким риском заражения данным вирусом: в возрасте до 6 мес, рожденных на 35-й нед беременности или ранее; в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес (медикаментозное лечение, дополнительный кислород); в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (**2A**).*

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение отдельной группы пациентов с БЛД с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни/повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности **1A**. К ним относятся пациенты первого года жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания.

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

Препарат вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то введение препарата может осуществляться дробно. Разовая доза составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций, проводимых с интервалом 30 ± 5 дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ (с октября-декабря до марта-апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости, при начале иммунизации на стационарном этапе — за 3–5 дней до выписки. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения паливизумаба, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск реинфекции.

Силденафил (код АТХ: G04BE03) используется у детей с БЛД при стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, особенно при отсутствии возможности проведения ингаляций оксида азота (NO) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ранее допускалось применение в режиме off label после получения информированного согласия родителей, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного стационара, с вариативностью дозы от 1 до 8 мг/кг в сут) [62–64]. Однако, было отмечено, что силденафил увеличивает риск тяжелой ретинопатии недоношенных [65]. После исследований Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), проведенных в 2012 г. и подтвердивших повышение летальности при использовании силденафила для лечения легочной гипертензии в педиатрической прак-

Таблица 9. Лекарственные формы препаратов для лечения БЛД, не зарегистрированные в Российской Федерации

Препарат	Показание
Цитрат кофеина (Caffeine citrate)	При апноэ и с целью подготовки ребенка к экстубации
Раствор витамина А (для парентерального применения)	Антиоксидант

тике, применение препарата у детей с БЛД, осложненной ЛГ, не рекомендуется.

В настоящее время существуют резервные терапевтические возможности для пациентов с БЛД. В табл. 9 приведены лекарственные формы препаратов, в отношении которых доказана высокая эффективность для профилактики и лечения БЛД, но некоторые в настоящее время не зарегистрированы на территории нашей страны.

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 $\text{SatO}_2 > 90\%$ при дыхании атмосферным воздухом, рентгенографическая картина в легких стабильна в динамике, наблюдаются самостоятельное сосание и положительная динамика массы тела, отсутствуют клинико-лабораторные признаки инфекции. Длительность госпитализации ребенка с БЛД определяется тяжестью течения заболевания, наличием осложнений и может достигать нескольких месяцев. С целью минимизации контакта с внутрибольничной инфекцией больные в стабильном состоянии могут быть выписаны домой даже при наличии кислородозависимости. Пациенты с $\text{SatO}_2 < 90\%$ (при наличии ЛГ с $\text{SatO}_2 < 92\%$) нуждаются в домашней оксигенотерапии с помощью концентратора кислорода и в продолжительной пульсоксиметрии.

На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводятся обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии, профилактика РСВ-инфекции (иммунизация паливизумабом), вакцинация в соответствии с национальным календарем [1, 66]. Важна вакцинация против пневмококковой, гриппозной *H1N1* инфекций (2А). Поскольку недоношенным детям, особенно глубоко недоношенным, свойственны апноэ (с брадикардией и десатурацией или без них), в том числе в течение 48–72 ч после введения вакцин, иммунизацию таких детей следует начинать в стационаре на этапе выхаживания при мониторинге 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 первую дозу вакцины введение последующих доз должно проводиться исключительно в условиях мониторинга [66].

Особого внимания после выписки из стационара заслуживают дети с тяжелой БЛД, получающие оксигенотерапию и имеющие осложнения заболевания. Больные с тяжелой БЛД, клиническими признаками хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка) нуждаются в наблюдении пульмонолога, контроле SatO_2 , ЭхоКГ с определением давления в легочной артерии для исключения ЛГ/легочного сердца.

Амбулаторное наблюдение за детьми с БЛД до трехлетнего возраста должно проводиться в отделениях восстановительного лечения (дневной или круглосуточный стационар в зависимости от состояния пациента, с частотой 1–2 раза в год; по потребности — курсы реабилитационных мероприятий, включающие физиопроцедуры, лечебную физкультуру по показаниям и курсы психолого-педагогического сопровождения и семейной социально-психологической адаптации), кабинетах катамне-

за. Показано динамическое амбулаторное наблюдение педиатром, пульмонологом в поликлинических условиях не реже 2–3 раз в год. Дети старше 3 лет с БЛД в анамнезе наблюдаются пульмонологом в случае формирования хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД. В возрасте старше 5 лет у детей с БЛД в анамнезе при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуются исследование функции внешнего дыхания, включая проведение бронхолитической пробы, наблюдение специалистом-пульмонологом, по показаниям — консультации врача аллерголога-иммунолога.

В настоящее время летальность при БЛД составляет 4,1% у детей первых трех 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 РСВ-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, 64].

Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются продолжительная ИВЛ, в частности более 6 мес; внутрижелудочковые кровоизлияния, ЛГ/легочное сердце, необходимость дотации кислорода в возрасте старше 1 года [68, 69].

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 РСВ-инфекции, протекающей в виде тяжелых бронхоолитов, требующих терапии в условиях ОРИТ, проведения оксигенотерапии, ИВЛ. У части больных с тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхоолит, локальный пневмосклероз) 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].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А. А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. 176 с. [Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkhologochnoi displazii. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova. Moscow: Peditr; 2013. 176 p. (In Russ).]
2. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ; 2010. — 152 с. [Ovsyannikov DYu. Sistema okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologochnoi displaziei. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei. Ed by L.G. Kuz'menko. Moscow: MDV; 2010. 152 p. (In Russ).]
3. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353–1360. doi: 10.1542/peds.2005-0249.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–1729. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
5. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305–1311. doi: 10.1542/peds.2004-0204.
6. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(3):356–396. doi: 10.1164/rccm.168.3.356.
7. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. В кн.: *Респираторная медицина* / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — Т. 2. — С. 658–668. [Avdeev SN. Dykhatel'naya nedostatochnost': opredelenie, klassifikatsiya, podkhody k diagnostike i terapii. In: *Respiratornaya meditsina*. Ed by A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V.2. p. 658–668. (In Russ).]
8. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;103(4):759–765. doi: 10.1542/peds.103.4.759.
9. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):63–71. doi: 10.1016/s1084-2756(02)00192-6.
10. Greenough A, Kavvadia V, Johnson AH, et al. A simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants. *Br J Radiol*. 1999;72(858):530–533. doi: 10.1259/bjr.72.858.10560333.
11. Патент на изобретение № 2401066. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др. «Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии». Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ от 10.10.2010. [Patent RUS № 2401066 Yatsyk G.V., Davydova I.V., Kustova O.V., et al. «Sposob otsenki stepeni tyazhesti bronkhologochnoi displazii». Registered in Gosudarstvennom reestre izobretenii RF dated October 10, 2010. (In Russ).]
12. Румянцев А.Г., Григорянц Л.Я. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. В кн.: *Практическое руководство по детским болезням. Гематология / Онкология детского возраста. Т. IV* / Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. — М.: Медпрактика-М; 2004. — С. 234–276. [Rumyantsev AG, Grigoryants LYa. *Differentsial'naya diagnostika i terapiya anemii novorozhdennykh*. In: *Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Gematologiya. Onkologiya detskogo vozrasta. V.4*. Ed by A.G. Rumyantsev, E.V. Samochatova. Moscow: Medpraktika-M; 2004. p. 234–276. (In Russ).]
13. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
14. Abman SH. 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. — Т. 5. — № 4. — С. 5–13. [Ovsyannikov DYu, Degtyareva EA. Pulmonary hypertension and cor pulmonale as complications of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(4):5–13. (In Russ).]
16. Cerro MJ, 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. doi: 10.4103/2045-8932.83456.
17. Петрова Н.А., Добродеева И.В., Пальчик А.Б. и др. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. — 2009. — Т.87. — №1. — С. 13–18. [Petrova NA, Dobrodeeva IV, Pal'chik AB, et al. Apnoe i periodicheskoe dykhanie u novorozhdennykh detei s bronkhologochnoi displaziei. *Pediatriia*. 2009;87(1):13–18. (In Russ).]
18. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Методические рекомендации. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 32 с. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Davydova IV, et al. *Floumetriya spokojnogo dykhaniya u detei pervogo goda zhizni Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Peditr; 2012. 32 p. (In Russ).]
19. Неонатальная хирургия / Под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераскина. — М.: Династия; 2011. — 680 с. [Neonatal'naya khirurgiya. Ed by Yu.F. Isakov, N.N. Volodin, A.V. Geras'kin. Moscow: Dinastiya; 2011. 680 p. (In Russ).]
20. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., и др. Синдром Вильсона-Микити — редкое хроническое заболевание легких новорожденных // *Педиатрия*. — 2014. — Т. 93. — № 1. — С. 38–42. [Ovsyannikov DYu, Belyashova MA, Krushel'nitskii AA, et al. Sindrom Vil'sona-Mikiti — redkoe khronicheskoe zabolevanie legkikh novorozhdennykh. *Pediatriia*. 2014;93(1):38–42. (In Russ).]
21. Network SSGotEKSNNR, Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970–1979. doi: 10.1056/NEJMoa0911783.
22. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1402–1409. doi: 10.1542/peds.2009-2131.
23. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.pub2.
24. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll RF. 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(4):CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
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(16):1051–1055. doi: 10.1056/NEJM199410203311603.
26. Sweet DG, 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(4):353–368. doi: 10.1159/000349928.
27. Morley CJ. Volume-limited and volume-targeted ventilation. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):513–523. doi: 10.1016/j.clp.2012.06.016.
28. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub3.
29. Erickson SJ, Graaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(6):560–562. doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00041.x.
30. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295–310. doi: 10.1542/peds.105.2.295.
31. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959–967. doi: 10.1056/NEJMoa023080.
32. Network SSGotEKSNNR. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959–1969. doi: 10.1056/NEJMoa0911781.
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(17):1680–1682. doi: 10.1056/NEJMoa1101319.
34. Nieves FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(2):77–85. doi: 10.1177/000992280204100202.
35. Комитет по стандартам медицинской помощи BTS. Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам: рекомендации Британского торакального общества // *Пульмонология*. — 2005. — № 5. — С. 13–34. [Komitet po standartam meditsinskoj pomoshchi BTS podgotovka bol'nykh s respiratornoi patologiei k aviapereletam: rekomendatsii Britanskogo torakal'nogo obshchestva. *Pul'monologiya*. 2005;(5):13–34. (In Russ).]

36. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112–2121. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
37. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD000139. doi: 10.1002/14651858.CD000139.pub2.
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(1):CD001146. doi: 10.1002/14651858.CD001146.pub3.
39. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.
40. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655–661. doi: 10.1542/peds.2004-1238.
41. Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Геппе Н.А. и др. *Бронхолегочная дисплазия. Методические рекомендации* / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: Издательство ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; 2010. — 56 с. [Babak OA, Vorontsova YuN, Geppe NA, et al. *Bronkhologochnaya displaziya. Metodicheskie rekomendatsii*. Ed by N.N. Volodin. Moscow: Izdatei'stvo GOU VPO RGMU Roszdrava; 2010. 56 p. (In Russ).]
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(1):75–83. doi: 10.1542/peds.2004-2843.
43. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, 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):367–377. doi: 10.1542/peds.2008-0016.
44. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *J Pediatr*. 2013;163(3):666–671 e661. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.001.
45. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD002057. doi: 10.1002/14651858.CD002057.
46. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD001969. doi: 10.1002/14651858.CD001969.pub3.
47. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, et al. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;115(5):e566–572. doi: 10.1542/peds.2004-0951.
48. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(8):703-708. doi: 10.1002/ppul.20467.
49. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни // *Российский педиатрический журнал*. — 2008. — № 4. — С. 10–16. [Ovsyannikov DYu, Degtyareva EA. Clinicopharmacoeconomic analysis of therapy for bronchopulmonary dysplasia in children of the first three years of life. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;(4):10–16. (In Russ).]
50. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей // *Пульмонология*. — 2009. — №4. — С. 80–84. [Davydova IV, Yatsyk GV, Bershova TV, et al. Matriksnye metalloproteinazy kak markery formirovaniya bronkhologochnoi displazii u detei. *Pul'monologiya*. 2009;(4):80–84. (In Russ).]
51. Ng G, 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. doi: 10.1002/14651858.cd003214.pub2.
52. Yuksel B, Greenough A, Maconochie I. Effective bronchodilator treatment by a simple spacer device for wheezy premature infants. *Arch Dis Child*. 1990;65(7):782–785. doi: 10.1136/adc.65.7.782.
53. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987;111(2):278–282. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80087-2.
54. Володин Н.Н. *Актуальные проблемы неонатологии*. — М.: GEOTAR–Med; 2004. — С. 177–190. [Volodin NN. *Aktual'nye problemy neonatologii*. Moscow: GEOTAR–Med; 2004. p. 177–190. (In Russ).]
55. American Academy of Pediatrics Subcommittee on D. Management of B. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774–1793. doi: 10.1542/peds.2006-2223.
56. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, et al. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care*. 1992;8(4):184–188. doi: 10.1097/00006565-199208000-00003.
57. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117(4):633–637. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80706-1.
58. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, Perlman M. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics*. 1995;95(6):851–854.
59. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, 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):580–588. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.
60. Игнатьева 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. — Т. 10. — № 6. — С. 17–26. [Ignat'eva VI, Avksentyeva MV, Rebrova OU, et al. A clinical and economical analysis of the results produced by the program of RSV-infection prophylaxis during the epidemiological season of 2012–2013 in Moscow. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):17–26. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i6.892.
61. Баранов А.А., Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №6. — С. 48–52. [Baranov AA, Davydova IV, Turti TV, et al. Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):48–52. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.518.
62. Янг Т., Мангум Б. *Неофакс 2006*. — М.: Веретя; 2006. — 332 с. [Yang T, Mangum B. *Neofaks 2006*. Moscow: Vereteya; 2006. 332 p. (In Russ).]
63. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 2009;154(3):379–384.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.021.
64. 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. — С. 32–39. [Degtyareva EA, Ovsyannikov DYu, Zaitseva NO, et al. Legochnaya gipertenziya i legochnoe serdtse u detei s bronkhologochnoi displaziei: faktory riska, diagnostika, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Pediatriia*. 2013;(5):32–39. (In Russ).]
65. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009;155(6):841–847.e841. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.012.
66. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
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(1):F29–35. doi: 10.1136/fn.88.1.F29.
68. Столл Б. Дж., Клигман Р.М. *Поражения дыхательных путей*. В кн.: *Педиатрия по Нельсону* / Под ред. Р.Э. Бермана, Р.М. Клигмана, Х.Б. Джонсона. Пер. с англ. — М.: Рид Элсивер; 2009. — Т. 1. — С. 371–399. [Stoll BJ, RM Kliegman. *Respiratory tract infections*. In: Behrman RE, RM Kliegman, Jensen HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Transl. from English. Moscow: Rid Elsevier; 2009. V. 1. p. 371–399. (In Russ).]
69. Khemani E, McElhinney DB, 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):1260–1269. doi: 10.1542/peds.2007-0971.
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. — Т.5. — №1. — С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DYu. The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(1):5–11. (In Russ).]