

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

**Федеральные клинические рекомендации  
по ведению детей с бронхолегочной  
дисплазией**

**2014 г.**

## Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	4
КОД ПО МКБ-10 .....	5
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ .....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	5
ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА.....	7
ЭТИОЛОГИЯ. ФЕНОТИПЫ БОЛЕЗНИ.....	7
ДИАГНОСТИКА.....	9
ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА.....	16
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	28
ЛИТЕРАТУРА.....	29

## Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на совместном заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины 15 февраля 2014 г.

### МЕТОДОЛОГИЯ

#### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

#### Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска - 5 лет.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Таблица 1.**

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации.**

Степень рекомендации	Качество доказательства
<b>1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме  Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.  Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
<b>2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме  Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.

	Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>2С. Слабая рекомендация.</b> <b>Доказательство низкого качества</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

\*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное обозначение соответствует уровню доказательности

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 привело 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).

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 на этапах оказания медицинской помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделениях патологии новорожденных и патологии детей раннего возраста, на реабилитационном и амбулаторном этапах.

## **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 специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

## КОД ПО МКБ-10:

P27.1 Бронхолёгочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Критерии диагностики БЛД подразделяются на клинические и рентгенологические. Клинические критерии включают в себя следующие: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP) и другая; терапия кислородом более 21% ( $FiO_2 > 21\%$ ) 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, NCPAP). Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

## 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 менее 32 недель, на 56 день жизни у детей с гестационным возрастом более 32 недель или при выписке, если она наступит раньше (1А) [2] (табл. 2).

Таблица 2  
Классификация БЛД [3]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	Менее 32 недель	32 недели и более
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дня после рождения или 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 день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56 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 день жизни или при выписке

\*За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч

\*\* PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением

\*\*\*NCPAP (nose continuous 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 неделе ПКВ или 56 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 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) [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 (**2B**). 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 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  $> 89\%$ , то ребенок расценивается как не нуждающийся в кислородотерапии [4]. Использование данного определения БЛД позволяет снизить частоту диагностики тяжелых форм заболевания и продолжительность кислородотерапии.

В соответствие 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 болезни (см. соответствующий раздел) [5]. Отечественная классификация выделяет также периоды заболевания (*обострение, ремиссия*) и *осложнения*. В фазе ремиссии состояние больного определяется тяжестью течения заболевания и наличием осложнений. 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 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 (ХДН) у детей с БЛД используются показатели  $PaO_2$  и  $SaO_2$ . Оценка показателя  $SaO_2$  является предпочтительным. Степень ХДН устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией (табл. 3) [6]. Пациенты со II степенью ХДН нуждаются в домашней кислородотерапии (1С).

**Таблица 3.**

**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, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность».

При формулировке диагноза необходимо обязательно указывать тяжесть течения 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 3-летнего 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.

## **ЭТИОЛОГИЯ. ФЕНОТИПЫ БОЛЕЗНИ**

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

**Таблица 4.**  
**Факторы риска развития БЛД [7].**

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 /острый Функционирующий открытый артериальный проток Надпочечниковая недостаточность Синдром аспирации мекония Гастрозофагеальный рефлюкс Легочное кровотечение Синдромы утечки воздуха	ИВЛ с высоким МАР Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис) Нарушение питания Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния Избыток жидкости и отек легких

Средний гестационный возраст большинства детей, развивающих БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; 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*» 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 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 (ОАП) или возникновением апноэ. Синонимом термина «*новая*» БЛД является «*постсурфактантная*». 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 таблице 5.

**Таблица 5.**  
**Основные отличия классической и новой форм БЛД [7].**

	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 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 <sub>2</sub> >0,5, высокие PIP и MAP	CPAP или ИВЛ с FiO <sub>2</sub> 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»), негомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях повышенная воздушность
Исходы	Эмфизема	Не ясны

## 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 врожденной пневмонии/сепсиса, вызванного стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*).

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7-10 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.

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, которая характеризуется увеличением потребности в вентиляции и кислороде и признаков текущей дыхательной недостаточности. Следовательно, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее, отсроченное развитие кислородозависимости [8]. 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 респираторного дистресс-синдрома (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. При легком течении наблюдается 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. Реинтубации являются фактором риска тяжелого течения заболевания (**1С**) [7].

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 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. 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 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, 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 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 БОС. Тогда как БЛД доношенных часто протекает с длительными, стойкими, резистентными к терапии бронхообструктивными эпизодами.

**Диагностическая программа при БЛД представлена в таблице 6.**

**Таблица 6.**  
**Диагностическая программа при БЛД**

<b>Обязательные исследования</b>	<b>дополнительные диагностические исследования (по показаниям)</b>
Общий 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	

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

Таблица 7

**Рентгенологическая шкала оценки БЛД (А. Greenough с соавт. (1999), модифицировано) [10]**

	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		

\*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.

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.

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

- 1) при проведении дифференциальной диагностики с другими бронхолегочными заболеваниями, например, ИЗЛ;
- 2) при повторных пневмотораксах;
- 3) при задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых тяжестью БЛД;
- 4) при необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например, при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита;
- 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].

Таблица 8.

**Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести БЛД у детей**

Признаки	Баллы		
	0-1	2	3
Степень пневматизации лёгочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника лёгочного рисунка по долям лёгких	Обеднён, не деформирован	Обеднён, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднён на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения лёгочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространённость пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объёмного

			уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно – сосудистые изменения: лёгочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная лёгочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, лёгочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Лёгкая 1 – 5 баллов	Среднетяжёлая 6 – 10 баллов	Тяжёлая 11 – 15 баллов

Уменьшение суммы баллов происходит, преимущественно, за счет снижения гиперинфляции и распространённости фиброзных проявлений. Вместе с тем, рентгенологические изменения при проведении ВРКТ в той или иной степени остаются у всех больных с БЛД до 2-х-летнего возраста и далее, независимо от степени тяжести заболевания (1С).

**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 раза в неделю.

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

**Электрокардиография** позволяет выявить признаки перегрузки, гипертрофии правых отделов сердца, высокий зубец Р при осложнении БЛД легочной гипертензией (ЛГ). В то же время нормальная ЭКГ не исключает наличия тяжелой ЛГ. Электрокардиография имеет недостаточные чувствительность и положительную прогностическую ценность для выявления гипертрофии ПЖ 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 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 в 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 ПП, гипертрофию и дилатацию ПЖ, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки не могут обеспечить хорошую прогностическую ценность для выявления ЛГ.

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 нед. постконцептуального возраста, 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) выше 25 мм рт. ст. при индексе резистентности легочных сосудов  $>3.0$  единиц Вуда  $(WU) \cdot m^2$  для ситуации двухжелудочкового кровообращения [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 пациентов, которым показано хирургическое лечение [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 (ПСГ).** Показания к проведению полисомнографии определяются гестационным возрастом и наличием периодического дыхания или эпизодов апноэ. Полное ПСГ-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 ФВД у детей с БЛД в любом возрасте в ремиссии или обострении бронхолегочного процесса, что может быть использовано для коррекции бронхолитической терапии, а также в прогностических целях [18].

**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 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 трех недель жизни формирующаяся 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 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 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-капиллярную дисплазию [19,20]. Незаменимую помощь в дифференциальной диагностике ИЗЛ оказывает компьютерная томография органов грудной клетки, в ряде случаев может потребоваться проведение биопсии легких, генетического исследования.

## **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, 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 РФ.

**Ранний СРАР/методика INSURE.** Тактика раннего начала проведения СРАР и селективного введения сурфактанта более эффективна, чем рутинное проведение профилактики у детей, снижает необходимость интубации, а также риск смертельного исхода и/или развития 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] **(1B)**.

Недоношенным новорожденным с гестационным возрастом более 28 недель 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 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 рН выше 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 (1В). Для максимальной информативности датчик пульсоксиметра 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 [30, 31] (2В). Доказано, что уровень SatO<sub>2</sub> ниже 90% у детей с БЛД уменьшает частоту формирования РН практически в 2 раза, однако смертность при этом увеличивается, особенно у детей, рожденных до 27 недели гестации [32, 33] Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон SatO<sub>2</sub> должен находиться в пределах 90-95% [24] (2В). 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>. Следует избегать колебаний SatO<sub>2</sub> в постнатальном периоде [26] (2С).

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] (2С).

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] (2С). При значениях SatO<sub>2</sub><92-94% у пациентов с легочной гипертензией возможно формирование легочного сердца на фоне длительной вазоконстрикции. Гипоксемия, как периодическая, так и пролонгированная, является 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 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].

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. Недоношенные дети при присоединении респираторной инфекции не должны подвергаться перелетам в течение 6 месяцев скорректированного 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 ЦНС у детей с БЛД. Помимо этого некорректированная 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> 90-95%, а у детей с ЛГ/легочным сердцем не ниже 92-94%. Уровни SatO<sub>2</sub> должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

2. В случае стабильного состояния ребенка с БЛД попытка прекращения дополнительной оксигенации начинается под контролем SatO<sub>2</sub> после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 мин с интервалом в 2 недели.

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 можно проводить попытки отлучения их от дополнительного кислорода.

4. Если уровни SatO<sub>2</sub> нормальны, кислородотерапию прекращают во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг значений SatO<sub>2</sub> 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, 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 стероидов.

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

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

У младенцев с апноэ, а также для облегчения прекращения ИВЛ, следует применять кофеин [26] **(2А)**. 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 лёгких [26] **(2В)**.

В РФ не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата, доступной является бензоат-натриевая соль кофеина (МНН: Кофеин, код АТХ: N06BC01), 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 <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 мин. Необходимо снизить поддерживающую дозу кофеина с 10 мг/кг 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 лёгких, уменьшает потребность в высоком FiO<sub>2</sub> и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. Терапия дексаметазоном (Код АТХ: H02AB02) должна начинаться не ранее 7-14 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 объёма 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] **(1B)**. 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].

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]. 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/сут (1-3 день), 4-6 день 0,1 мг/кг/сут, 7-8 день 0,05 мг/кг/сут, 9-10 день 0,02 мг/кг/сут в два введения, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг [42, 43] **(2A)**. Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3 сутки лечения. Если через три дня ребенок не экстубируется, вместо уменьшения дозы дексаметазона до 0,1 мг/кг/сут, доза дексаметазона увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня, затем схема начинается 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 назначается 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: H02AB09*), который по эффективности не уступает дексаметазону и может являться безопасным аналогом дексаметазона при профилактике 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 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 [45-48]. Получены доказательства, что длительное назначение 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]. Вместе с тем,стораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, особенно у недоношенных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективность/безопасность применения ИКС 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 месяцев. 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)

при классической форме БЛД; 3) при наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы); 4) при осложнении БЛД легочной гипертензией; 5) при отсутствии иммунопрофилактики РСВ-инфекции; 6) при развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхолита. Ингаляционные стероиды не должны назначаться детям с легкой БЛД, ее «новой» формой, в случаях отсутствия симптомов бронхообструкции, в том числе во время ОРВИ.

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

**Ингаляционные бронхолитики.** Ингаляционные бронхолитики включают  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, код АТХ: R03AC02), антихолинергические препараты (ипратропия бромид, код АТХ: R03BB01) или их комбинацию: 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  $\beta_2$ -агонисты и антихолинолитики, обладая синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и газы крови [51] **(1С)**. Тем не менее, нет 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] **(1В)**. Ингаляционные бронхолитики возможно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками БОС [53,54].

Использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью.

Ипратропия бромид+фенотерол относится к препаратам «off label» у новорожденных. В 0,1 мл (2 кап.) ипратропия бромида+фенотерол содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида. Дозировка: 1 кап./кг/ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора NaCl. Ингаляции проводятся с помощью небулайзера каждые 6-8 часов, только при

клинически значимом БОС коротким курсом или ситуационно. Длительное бесконтрольное применение ипратропия бромида+фенотерол противопоказано.

Побочные эффекты ипратропия бромида+фенотерол: 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 ипратропия бромида+фенотерол, 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 бронхолитов, Руководство Американской академии педиатрии по бронхолитам рекомендует проводить терапевтический тест с помощью бронходилататора (сальбутамола) у таких пациентов **(2С)**. Использование препарата должно быть продолжено только в том случае, если регистрируется четкая клиническая реакция [55]. Некоторые исследования, проведенные у детей, страдающих бронхолитом, показали улучшение в клинических показателях и SatO<sub>2</sub> 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 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.

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

**Паливизумаб.** Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей с БЛД используется паливизумаб (*Код АТХ: J06BB16*). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG<sub>1</sub>, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторно-синцитиального вируса. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ-подтипов А и В, применяется с целью снижения младенческой смертности, а также госпитализаций по поводу РСВ-инфекций у детей групп риска, что подтверждается данными мета-анализа [59] **(2А)** и фармакоэкономически обосновано [60]. Эффективность и безопасность применения 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, к которым относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 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 (2А).

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 препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом  $30 \pm 5$  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). Использование силденафила у детей с БЛД при стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, в особенности при отсутствии возможностей для проведения ингаляций NO и экстракорпоральной мембранной оксигенации, ранее допускалось в режиме «off label» после получения информированного согласия родителей, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного стационара, с вариабельностью дозы от 1 до 8 мг/кг/сут. [62,63,64]. Однако, было отмечено, что силденафил увеличивает риск тяжелой РН [65]. После исследований Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (The U.S. Food and Drug Administration - FDA), проведенных в 2012 году и подтвердивших повышение летальности при использовании силденафила для лечения легочной гипертензии в педиатрической практике, 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, не доступные на территории нашей страны.

Таблица 9.

Лекарственные формы препаратов для лечения БЛД, не зарегистрированные в РФ

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

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Ребёнок 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 лёгких стабильна в динамике, наблюдается 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 SatO<sub>2</sub> <90% (при наличии ЛГ с SatO<sub>2</sub><92%) нуждаются в домашней оксигенотерапии с помощью концентратора кислорода и в продолжительной пульсоксиметрии.

На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится 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 противопневмококковой, противогриппозной вакциной (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 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 исключительно при условии мониторинга [66].

Особого внимания после выписки из стационара 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.

Амбулаторное наблюдение за детьми с БЛД до 3-летнего возраста должно проводиться в отделениях восстановительного лечения (дневной стационар или круглосуточный стационар, в зависимости от состояния пациента с частотой 1-2 раза в год, по потребности - курсы реабилитационных мероприятий, включающих физиопроцедуры, лечебную физкультуру по показаниям и курсы психолого-педагогического сопровождения и семейной социально-психологической адаптации), кабинетах катамнеза. 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 рекомендуют 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 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 бронхиолитов, требующих терапии в условиях ОРИТ, проведения оксигенотерапии, ИВЛ. У части больных с тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхиолит, 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].

***Примечание: 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.***

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<i>NCPAP</i>	Nose Continious Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры
<i>ERS</i>	Европейское респираторное общество
<i>ESC</i>	Европейское общество кардиологов
<i>FiO<sub>2</sub></i>	Fraction of inspired oxygen – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
<i>INSURE</i>	INtubate – SURfactant – Extubate to CPAP - Интубация-Сурфактант-Экстубация с переводом на CPAP
<i>MAP</i>	Mean airway pressure - среднее давление в дыхательных путях)
<i>NO</i>	Оксид азота
<i>PaO<sub>2</sub></i>	Парциальное напряжение кислорода
<i>PIP</i>	Peak inspiratory pressure - положительное давление на вдохе
<i>PPV</i>	Positive pressure ventilation - вентиляция под положительным давлением
SatO <sub>2</sub>	Сатурация кислорода
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
БОС	Бронхообструктивный синдром
ВРКТ	Высокоразрешающая компьютерная томография
ДН	Дыхательная недостаточность
ДПП	Давление в правом предсердии
ДЦП	Детский церебральный паралич
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЗЛ	Интерстициальные заболевания легких
ИКС	Ингаляционные кортикостероиды
ЛГ	Легочная гипертензия
МНН	Международное непатентованное наименование

ОНМТ	Очень низкая масса тела
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЖ	Правый желудочек
ПКВ	Постконцептуальный возраст
ПП	Правое предсердие
ПСГ	Полисомнография
РДС	Респираторный дистресс-синдром
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
РН	Ретинопатия недоношенных
РСВ	Респираторно-синцитиальный вирус
СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
срДЛА	Среднее давление в легочной артерии
ФВД	Функция внешнего дыхания
ХДН	Хроническая дыхательная недостаточность
ХЗЛ	Хронические заболевания легких
ЭКГ	Электрокардиография
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ	Эхокардиография

## ЛИТЕРАТУРА:

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: 176с.
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 IRS. 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. Яцък Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др. Патент на изобретение № 2401066 «Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии» Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.10.2010.
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, Hoeser 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. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. *Методические рекомендации.* М.: Издательство ПедиатрЪ, 2012: 32с.
  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 NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, 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 MX, Morley CJ, Soll R: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD000510
  24. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, 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: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 DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, 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 CJ: 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 SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M: Hypocarbica 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 WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, 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 RS, 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 DJ, Davis PG: 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. Kersbergen K.J., de Vries L.S., von Kooij B.J. et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants: *J. Pediatr.* 2013; 163 (3): 666-671.
  45. 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>
  46. 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>
47. Dugas M. A., Nguyen D., Frenette L., et al. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 115: 566-572.
  48. Pantalitschka T., Poets C. F. Inhaled drugs for the prevent and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41: 703-8.
  49. 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.
  50. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей. *Пульмонология*. 2009; 4: 80-84.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар-Мед, 2004: 177-190.
  55. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
  56. 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.
  57. 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.
  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. 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; 9(6): 48-52.
  62. Янг Т., Мангум Б. Неофакс 2006. М.: Веретя, 2006: 332.
  63. 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.
  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: 32-39.
  65. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009; 155: 841.
  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.