

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

С.В. Старевская

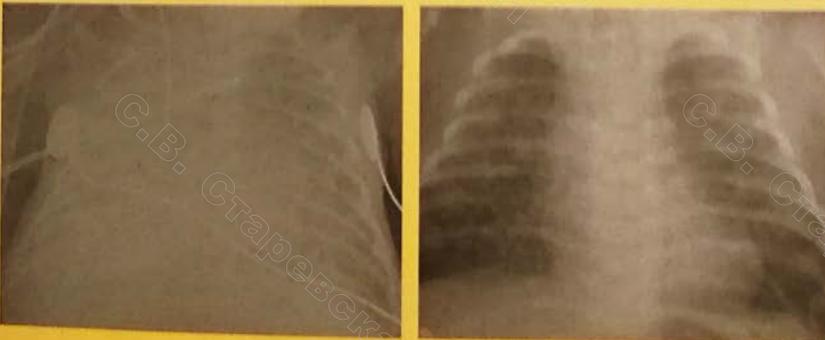
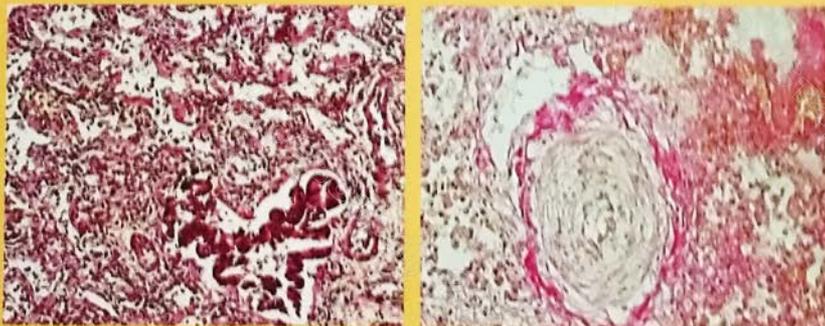
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник СПбНИИФ,
доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Российское респираторное общество
Педиатрическое респираторное общество
Российское общество неонатологов
Федерация педиатров стран СНГ

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Монография

Под редакцией Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Гепше,
А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева



Москва, 2020

Авторский коллектив: Д.м.н. Ашерова И.К. (Ярославль), к.м.н. Бабак О.А. (Москва), проф., д.м.н. Богданова А.В. (Санкт-Петербург), д.м.н. Бокерия Е.Л. (Москва), к.м.н. Болибок А.М. (Москва), д.м.н. Бойцова Е. В. (Санкт-Петербург), д.м.н. Брыкина Е.Ю. (Ростов-на-Дону), к.м.н. Буров А.А. (Москва), проф., д.м.н. Гепше Н.А. (Москва), Гитинов Ш.А. (Москва), проф., д.м.н. Гребенников В.А. (Москва), к.м.н. Е.В. Грошева (Москва), д.м.н. Давыдова И.В. (Москва), Даниэл-Абу М. (Москва), проф., д.м.н. Дегтярев Д.Н. (Москва), д.м.н. Дегтярева А.В. (Москва), к.м.н. Егорова М.В. (Москва), к.м.н. Жакота Д.А. (Москва), проф., д.м.н. Желенина Л.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Жесткова М.А. (Москва), проф., д.м.н. Зайцева О.В. (Москва), проф., д.м.н. Заплатников А.Л. (Москва), д.м.н. Зубков В.В. (Москва), к.м.н. Ионов О.В. (Москва), к.м.н. Карпова А.Л. (Калуга), к.м.н. Кантемирова М.Г. (Москва), Карпенко М.А. (Москва), к.м.н. Киртбая А.Р. (Москва), к.м.н. Кравчук Д.А. (Москва), к.м.н. Кршеминская И.В. (Москва), к.м.н. Ксенофонтова О.Л. (Екатеринбург), Кустова О.В. (Москва), к.м.н. Ленюшкина А.А. (Москва), проф., д.м.н. Малахов А.Б. (Москва), к.м.н. Малютина Л.В. (Москва), к.м.н. Межинский С.С. (Иваново), к.м.н. Марченков Я.В. (Москва), Мебелова И.И. (Петрозаводск), к.м.н. Мостовой А.В. (Калуга), к.м.н. Мустафаев И.А. (Баку), Нгуен Б.В. (Москва), д.м.н. Овсянников Д.Ю. (Москва), д.м.н. Павлинова Е.Б. (Омск), к.м.н. Павлова Е.С. (Москва), к.м.н. Петрова Н.А. (Санкт-Петербург), Петрайкина Е.С. (Москва), проф., д.м.н. В.А. Романенко (Челябинск), к.м.н. Рындин А.Ю. (Москва), доц., к.м.н. Савва Н.Н. (Москва), д.м.н. Сахарова Е.С. (Москва), проф., д.м.н. Скачкова М.А. (Оренбург), д.м.н. Старевская С.В. (Санкт-Петербург), Украинцев С.Е. (Москва), к.м.н. Федорова Л.А. (Санкт-Петербург), Фролов П.А. (Москва), член-корр. РАН, проф., д.м.н. Фурман Е.Г. (Пермь), к.м.н. Халед М. (Москва), проф., д.м.н. Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), Шокин А.А. (Москва)

Российское респираторное общество
Педиатрическое респираторное общество
Российское общество неонатологов
Федерация педиатров стран СНГ

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ
Клиническое руководство

Москва 2020

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ.
Клиническое руководство.

Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахов
А.Б., Дегтярев Д.Н., и др. М.: 2020

Бронхолегочная дисплазия — хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания.

**Согласно «физиологическому определению»,
новорожденные, нуждающиеся в дыхательной
поддержке с положительным давлением или
дотации $O_2 > 30\%$ в 36 недель ПКВ для
поддержания значения SpO_2 90-96%,
страдают БЛД.**

Классификация бронхолегочной дисплазии по тяжести

(Jobe A.H., Bancalari E., 2001)

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

Примечания:

* За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 часов.

** PPV (positive pressure ventilation) вентиляция под положительным давлением, NCPAP (nose constant positive airway pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

Предлагаемая схема классификации ИЗЛ у детей ATS, 2013

I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве

A. Диффузные нарушения развития легких:

1. Ацинарная дисплазия.
2. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия.
3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен.

B. Нарушения роста легких:

1. Легочная гипоплазия.
2. Хроническое заболевание легких новорожденных.
 - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (БЛД).
 - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев.
3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями.
 - Трисомия 21-й хромосомы.
 - Другое.
4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений.

C. Специфические состояния неустановленной этиологии:

1. Легочный интерстициальный гликогеноз.
2. Нэйроэндокринная гиперплазия младенцев.

D. Дисфункции системы сурфактанта:

1. Мутации гена SFTPB — легочный альвеолярный протеиноз (PAP)
2. Мутации гена SFTPC — хронический пневмонит младенцев (CPI)
десквамативная интерстициальная пневмония (DIP)
неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP).
3. Мутации гена ABCA3 — PAP, а также CPI, DIP и NSIP.
4. Неустановленное генетическое нарушение.

До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос:

Почему одни недоношенные дети, получающие дополнительную кислородотерапию, формируют бронхолёгочную дисплазию (с фиброзированием легочной паренхимы), а другие в аналогичной ситуации — нет?

Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease

Ayodeji Adigunsoye, MD; Rekha Vij, MD; and Inna Nath, MD

Fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) have a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap. Recent data indicate important roles for genomics in the mechanisms underlying susceptibility and progression of pulmonary fibrosis. The impact of these genomic markers on pharmacotherapy and their contribution to outcomes is increasingly recognized. Interstitial lung abnormalities, frequently considered representative of early ILD, have been consistently associated with the MUC5B promoter polymorphism, a common gene variant. Other rare gene variant mutations, including *TERT*, *TERC*, *SFTPC*, and *DNAH1*, may be present in patients with familial interstitial pneumonia and are frequently associated with a usual interstitial pneumonia pattern of fibrosis. The minor allele of the MUC5B rs35705950 genotype is prevalent in several sporadic forms of ILD, including idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. Gene mutations that characterize familial pulmonary fibrosis may be present in patients with connective tissue disease-related ILD, such as rheumatoid arthritis-ILD. Additionally, shorter telomere lengths and mutations in telomere biology-related genes have been demonstrated in both familial and sporadic ILD, with significant implications for disease progression, lung function, and survival. An improved understanding of the impact of genetic and genomic risk factors on disease progression would better guide personalized therapeutic choices in persons with fibrotic ILD.

CHEST 2019; ■(■):■-■

KEY WORDS: gene; genetics; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis; interstitial lung disease

The fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) are a diverse group of pulmonary disorders characterized by parenchymal inflammation, scarring, and limitation in the gas exchange capacity of the lungs.¹ These pulmonary diseases have a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap.¹

The field of genomics in ILD has made tremendous progress in the last decade. An increasing body of evidence now points to important roles for genomics in the mechanisms underlying its development. Recent data indicate that common genetic variants and short telomere lengths account for a large fraction of the risk for developing

ABBREVIATIONS: CHP = chronic hypersensitivity pneumonitis; FPF = familial interstitial pneumonia; IPP = idiopathic pulmonary fibrosis; GWAS = genome-wide association study; HLA = human leukocyte antigen; ILA = interstitial lung abnormalities; ILD = interstitial lung disease; IPP = idiopathic pulmonary fibrosis; NAC = N-acetylcysteine; PSMC = peripheral blood mononuclear cell; RA = rheumatoid arthritis; SNP = single nucleotide polymorphism; TNF = tumor necrosis factor; UIP = usual interstitial pneumonia; WIS = whole genome sequencing

AFFILIATIONS: From the Section of Pulmonary & Critical Care (Dr Adigunsoye and Vij), Department of Medicine, The University of

Chicago, Chicago, IL, and the Division of Pulmonary & Critical Care & Sleep Medicine (Dr Nath), Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA.

CONTRIBUTION TO: Ayodeji Adigunsoye, MD, 5841 South Maryland, MC 6076, Chicago, IL, 60637; e-mail: aj@uchicago.edu

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.12.011>

В обзоре, опубликованном в феврале 2019 года журналом CHEST, обсуждается современный вклад генетики и геномики в наше понимание патогенеза ИЗЛ за последние 5 лет.

Проведен анализ 22 исследований, выполненных в разных странах, у больных с фиброзирующими заболеваниями легких и их родственников.

Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease

Abdul Aziz, MD, FRCPC, and John S. Kim, MD

Fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) have a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap. Recent data indicate important roles for genetics in the mechanisms underlying susceptibility and progression of pulmonary fibrosis. The impact of these genomic markers on pharmacotherapy and their contribution to outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and other forms of fibrotic ILD is discussed. Genetic markers of early ILD have been consistently associated with the MUC5B promoter polymorphism, a common gene variant. Other rare gene variant mutations, including T98T, T98C, SFTPC, and SFTCL, may be present in patients with fibrotic interstitial pneumonia and are frequently associated with a usual interstitial pneumonia pattern of fibrosis. The missile allele of the MUC5B rs357059 polymorphism is present in several sporadic forms of ILD, including idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. Gene mutations that characterize familial pulmonary fibrosis may be present in patients with connective tissue disease-related ILD, such as rheumatoid arthritis (RA). Additionally, shorter telomere lengths and mutations in telomere biology-related genes have been demonstrated in both familial and sporadic ILD, with significant implications for disease progression, lung function, and survival. An improved understanding of the impact of genetic and genomic risk factors on disease progression would better guide personalized therapeutic choices in patients with fibrotic ILD.

CHEST 2019; ■(■):■-■

KEY WORDS: gene; genetics; idiopathic interstitial pneumonia; idiopathic pulmonary fibrosis; interstitial lung disease

The fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) are a diverse group of pulmonary disorders characterized by peribronchovascular thickening and distortion in the gas exchange capacity of the lung.¹ These pulmonary diseases have a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap.²

The field of genomics in ILD has made tremendous progress in the last decade. An increasing body of evidence now points to important roles for genomics in the mechanisms underlying its development. Recent data indicate that common genetic variants and short telomere length account for a large fraction of the risk for developing

ABDUL AZIZ, MD, FRCPC, is an associate professor of pulmonary medicine, IDiP, a faculty physician, and a senior research advisor, Virginia Commonwealth University, IDiP, Richmond, VA. JOHN S. KIM, MD, FRCPC, is an associate professor of pulmonary medicine, IDiP, a senior research advisor, Virginia Commonwealth University, IDiP, Richmond, VA.

CHANG, CHANG, LI, and the Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, IDiP, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA. Correspondence: Dr Abdul Aziz, MD, FRCPC, IDiP, Virginia Commonwealth University, IDiP, Richmond, VA. E-mail: aaziz@vcu.edu

© 2019 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.011

Роль геномики в лечении фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

За последнее десятилетие в области геномики при ИЗЛ был достигнут огромный прогресс. Растущий объем фактических данных в настоящее время указывает на важную роль геномики в механизмах, лежащих в основе развития ИЗЛ, и как следствие, формируются новые направления в терапии с учетом восприимчивости пациента к применяемым препаратам.

Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease

Abdul Aziz, MD, PhD, and John S. Kim, MD

Fibrotic interstitial lung disease (ILD) has a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap. Recent data indicate important links to genomics in the mechanisms underlying susceptibility and progression of pulmonary fibrosis. The impact of these genomic markers on pharmacotherapy and their contribution to outcomes is increasingly recognized. Fibrotic lung phenotypes, frequently considered subtypes or variants of early ILD, have been consistently associated with the MUC5B promoter polymorphism, a common gene variant. Other rare gene variant mutations, including TERT, TERC, SPOC1, and DNMT1, may be present in patients with fibrotic interstitial pneumonitis and are frequently associated with a usual interstitial pneumonitis pattern of fibrosis. The missile allele of the MUC5B rs3747260 polymorphism is present in several sporadic forms of ILD, including idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. Gene mutations that characterize familial pulmonary fibrosis may be present in patients with connective tissue disease-related ILD, such as rheumatoid arthritis-ILD. Additionally, shorter telomere lengths and mutations in telomere biology-related genes have been demonstrated in both familial and sporadic ILD, with significant implications for disease progression, lung function, and survival. An improved understanding of the impact of genetic and genomic risk factors on disease progression would better guide personalized therapeutic choices in persons with fibrotic ILD.

CHEST 2019; ■(■):■-■

KEY WORDS: gene; genetics; idiopathic interstitial pneumonitis; idiopathic pulmonary fibrosis; interstitial lung disease

The fibrotic interstitial lung diseases (ILDs) are a diverse group of pulmonary disorders characterized by peribronchovascular thickening and distortion in the gas exchange capacity of the lung.^{1,2} These pulmonary diseases have a high mortality rate with an unpredictable disease course and clinical features that frequently overlap.³

The field of genomics in ILD has made remarkable progress in the last decade. An increasing body of evidence now points to important roles for genomics in the mechanisms underlying its development. Recent data indicate that common genetic variants and short telomere length account for a large fraction of the risk for developing

Отягощенный семейный анамнез неонатального респираторного дистресса, детского ИЗЛ, апластической анемии, криптогенного цирроза или преждевременного посеждения до 25 лет может указывать на короткие теломеры у пациентов.

ABDUL AZIZ, MD, PhD, is an assistant professor, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA. JOHN S. KIM, MD, PhD, is an assistant professor, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA.

CHANG ET AL. • Genetic Epidemiology of Pulmonary Fibrosis • CHEST 2019; ■(■):■-■. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.011. Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.011

Более короткие теломеры и мутации в генах, связанных с биологией теломер, выявлялись у пациентов с семейными и спорадическими ИЗЛ, что определило прогрессирование болезни, ухудшение функции легких и исходы заболевания. Глубокое понимание влияния генетических и геномных факторов риска на прогрессирование заболевания позволило бы определить персонализированный подход к терапии пациентов с фиброзными ИЗЛ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БЛД

Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. БЛД страдают **около 20% новорожденных с гестационным возрастом <30 недель и массой тела <1500 граммов, более 40% новорожденных с гестационным возрастом <28 недель.** Среди детей с ЭНМТ (500-999 граммов) при рождении БЛД развивается у 35-80%, при ОНМТ (1000-1499 граммов) у 7-30% детей. В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 граммов и гестационным возрастом старше 30 недель. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее большинство больных (75%) приходится на детей с ЭНМТ.

В исследовании распространенности БЛД у детей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, включавшем 3024 ребенка, показатель распространенности составил **0,13 %**.

По степени тяжести заболевания (легкая : среднетяжелая : тяжелая) соотношение пациентов с БЛД составляет 1 : 1 : 0,5, при этом частота летальных исходов у недоношенных с гестационным возрастом при рождении <32 недель с БЛД указанных степеней тяжести составляет 1,5%, 2% и 4,8% соответственно.

Эпидемиология бронхолегочной дисплазии [Abman S.H. с соавт., 2017]

Степень тяжести БЛД	Встречаемость*	Летальный исход*
Легкая	30,3%	1,5%
Средняя	30,2%	2,0%
Тяжелая	16,4%	4,8%

Примечание. * Процент от общего количества недоношенных с гестационным возрастом <32 недель

Кодирование по Международной классификации болезней 10 пересмотра:

(Код по МКБ-10: P27.1)

Бронхолёгочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде

Осложнения БЛД:

- (Код по МКБ-10: J96.1) Хроническая дыхательная недостаточность
- (Код по МКБ-10: J96.0) Острая дыхательная недостаточность
- (Код по МКБ-10: I27.2) Другая легочная гипертензия вторичная
- (Код по МКБ-10: I27.9) Легочное сердце [cor pulmonale] хроническое
- (Код по МКБ-10: I15.8) Другая вторичная гипертензия (соответствует диагнозу «системная артериальная гипертензия»)
- (Код по МКБ-10: E44.1) Легкая белково-энергетическая недостаточность
- (Код по МКБ-10: E44.0) Умеренная белково-энергетическая недостаточность
- (Код по МКБ-10: E43) Тяжелая белково-энергетическая недостаточность

Последствия БЛД:

- (Код по МКБ-10: J44.8) Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь (соответствует диагнозу «облитерирующий бронхиолит»)
- (Код по МКБ-10: J44.9) Хроническая обструктивная легочная болезнь неуточненная (хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей без дополнительного уточнения)
- (Код по МКБ-10: J43) Эмфизема
- (Код по МКБ-10: J47) Бронхоэктазия
- (Код по МКБ-10: J45) Астма

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

БЛД является мультифакториальным заболеванием.

Факторы риска развития БЛД подразделяются на:

→ эндогенные и экзогенные

→ модифицируемые и немодифицируемые

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БЛД

Эндогенные		Экзогенные
немодифицируемые	модифицируемые	
Недоношенность Малая масса тела при рождении Задержка развития легких Генетическая предрасположенность (бронхиальная гиперреактивность, дисплазия соединительной ткани) Врожденный дефицит сурфактанта Белая раса Мужской пол	Недостаточность сурфактанта Респираторный дистресс-синдром новорожденных/острый Функционирующий открытый артериальный проток Надпочечниковая недостаточность Синдром аспирации мекония Гастроэзофагеальный рефлюкс	ИВЛ с высоким средним давлением в дыхательных путях Врожденная и постнатальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис, РСВ, аденовирус) Нарушение питания Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния Избыток жидкости и отек легких

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ



КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:

- недоношенность (гестационный возраст <37 недель);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);
- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP), дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель ПКВ с концентрацией кислорода (FiO_2) более 21% в течение > 3 последовательных дней для поддержания уровня насыщения (сатурации) артериальной крови кислородом в диапазоне 90-95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу первичного заболевания дыхательных путей или заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра).

Согласно принятой рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, БЛД подразделяется по:

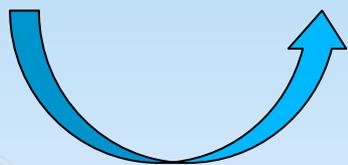
- форме,**
- тяжести,**
- периоду болезни (обострение, ремиссия).**

По форме различают:

**БЛД недоношенных (классическую и новую формы)
и БЛД доношенных.**

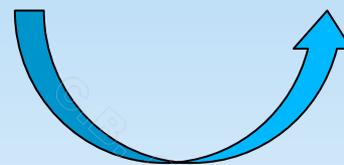
Болезнь повреждения
OLD BPD (Классическая БЛД)

Более тяжелое течение

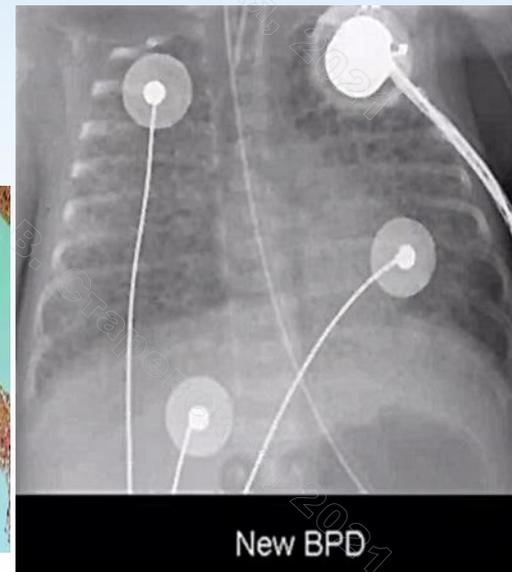
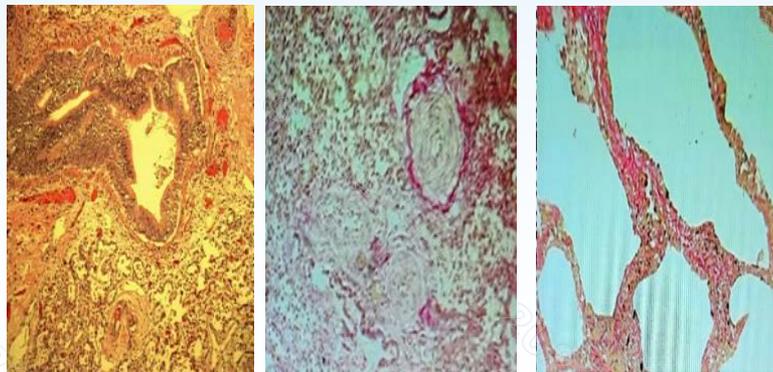
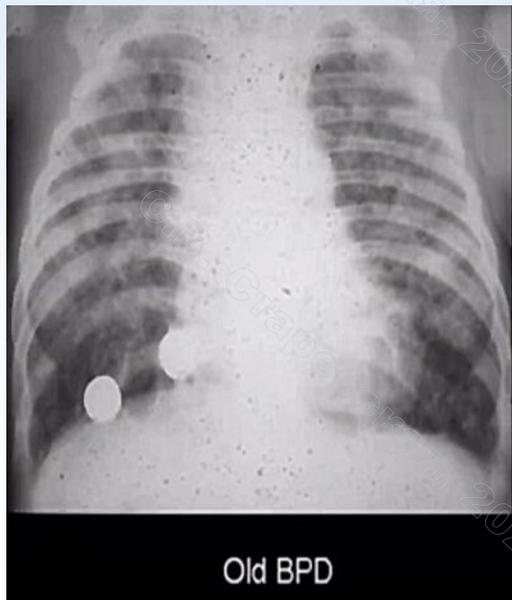


Задержанное развитие
NEW BPD

Более легкое течение



ДВА ТИПА РАЗВИТИЯ БЛД



БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В основе классической («старой») формы БЛД (W.H. Northway, 1967 г.) лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе.

На основании морфологических и рентгенологических сопоставлений W.H. Northway выделил 4 стадии развития БЛД.

СТАДИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Стадия БЛД	Возраст пациента	Характеристика патологических изменений	
		морфологическая	рентгенологическая
I	2–3-й день	РДС, острое повреждение легкого	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4–10-й день	Плоскоклеточная метаплазия мерцательного эпителия, некроз бронхиол, экссудативный бронхиолит, деструкция альвеолоцитов, эндотелиоцитов, интерстициальный отек, фиброз межальвеолярных перегородок	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10–20-й день	Продуктивный бронхиолит, бронхиолоэктазы, гипертрофия гладкомышечных клеток стенки бронхов и сосудов	Мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), мигрирующие ателектазы
IV	21–28-й день	Облитерирующий бронхиолит, зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы	Эмфизема, линейные лентообразные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА БЛД

Развивается у недоношенных детей, у которых НЕ применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, и имели место «жесткие» режимы ИВЛ.

Рентгенологически характерны вздутие легких, фиброз, буллы.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания, широким внедрением заместительной терапии сурфактантом увеличилась выживаемость глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС.

Это послужило основанием для выделения новой формы БЛД.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Новая форма БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения.

В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в мешочках (саккулах). Основной причиной нарушений альвеоляризации у детей с новой формой БЛД являются недоношенность и незрелость.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

К факторам, ингибирующим альвеоляризацию, относятся волюмо- и баротравма, кислород (гипероксия или гипоксия), цитокины, ММП, пре-(хориоамнионит) и постанатальная инфекция, неадекватное питание, кортикостероиды, недоразвитие легочного микроциркуляторного русла.

В отличие от классической формы БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при новой форме БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, фиброз выражен минимально.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

НОВАЯ ФОРМА БЛД

Развивается у детей с ГВ менее 32 недель, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей.

Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ И НОВОЙ ФОРМЫ БЛД

	Классическая («старая»)	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	Менее 32 недель, обычно 24–28 недель

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ И НОВОЙ ФОРМЫ БЛД

	Классическая («старая»)	Новая
Респираторная терапия	ИВЛ с «жесткими параметрами»	НСРАР, кислород в палатку или диффузно; ИВЛ не обязательно
РДС	Во всех случаях	Не обязательно
Терапия сурфактантом	Не проводилась	Проводилась
Тяжесть	Чаще тяжелая	Чаще легкая
БОС	Часто	Редко
Легочная гипертензия	Часто	Редко
Рентгено-логическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией, буллами, лентообразными уплотнениями	Равномерное затемнение («затуманенность»), негомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях повышенная воздушность
Исходы	Клиническое выздоровление, эмфизема, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит	Не ясны

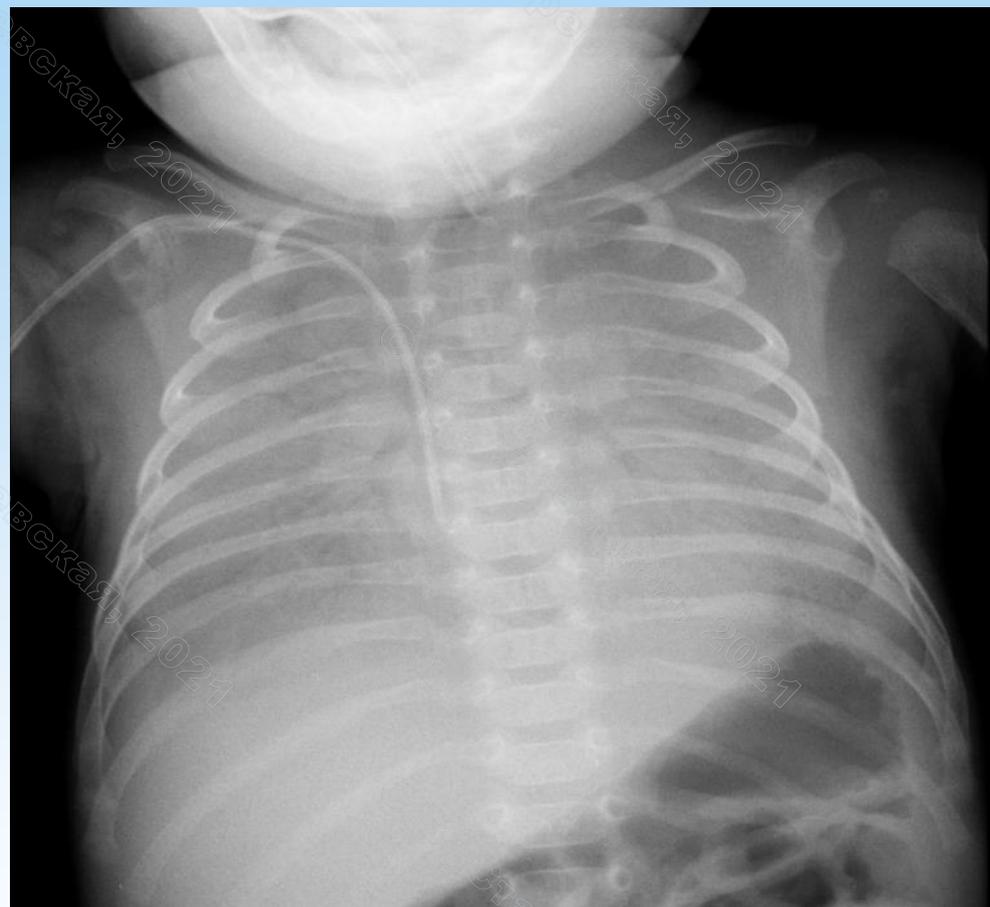
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БЛД:

интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани; фиброз; лентообразные уплотнения.



Классическая форма БЛД:

на рентгенограмме выраженный интерстициальный отек легочной ткани. Гиперинфляция, мелкокистозные просветления, лентообразные уплотнения.



Новая форма БЛД:

на рентгенограмме затенение («затуманенность»), негомогенность легочной ткани с мелкими уплотнениями.

БЛД: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ДОНОШЕННЫХ

У доношенных детей БЛД может развиваться в редких случаях, только при тяжелой степени задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР, или новорожденный, маленький для гестационного возраста); клинически и рентгенологически сходна с классической формой БЛД недоношенных.

Под «маской» ранее диагностируемой БЛД доношенных протекают другие интерстициальные заболевания легких.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АНАМНЕЗ.

В анамнезе у большинства больных в классической формой БЛД имеются указания на проведение ИВЛ с «жесткими параметрами».

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 10-14 дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, у части пациентов развивается стойкая ДН после первичного улучшения состояния.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АНАМНЕЗ.

У некоторых пациентов регистрируется атипичное течение заболевания, более легкое, чем у детей с классической БЛД.

Эта группа состоит из младенцев, родившихся более зрелыми и с большей массой тела по сравнению с детьми с классической формой БЛД. Такие дети либо вообще не имеют поражения легких, либо имеют минимальное их повреждение, и после разрешения РДС в течение нескольких суток обходятся без дополнительного кислорода, но позднее они становятся кислородозависимыми.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АНАМНЕЗ.

ИВЛ — не обязательное условие для развития заболевания.

Его новая форма может развиваться у детей, которым проводилась неинвазивная респираторная терапия.

БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЙ

ФИО:		Срок гестации		и/б №	
Дата рождения:		Дата госпитализации: с		по	
Вес при рождении		Вес при выписке			
Длительность ИВЛ:		Длительность NCPAP:			
Длительность O2 зависимости:					
Апноэ: да / нет		Кофеин: + / -		Зуфиллин: + / -	
Легочная гипертензия: оксид азота да/нет,		силденафил да/нет,		бозентан да/нет	
Артериальный проток: открыт/самостоятельное закрытие/медикаментозное закрытие/оперативное закрытие					
Форма БЛД:					
НОВАЯ сурфактант (+)			КЛАССИЧЕСКАЯ сурфактант (- / +)		
Сурфактант	Кратность				
ЮРОСУРФ	1	2	3		
СУРВАНТА	1	2	3		
Профилактика дексаметазоном	ДА / НЕТ		Профилактика дексаметазоном		ДА / НЕТ
FiO2 > 0,21 более 28 суток					
Гестационный возраст		< 32 нед.		≥ 32 нед.	
Оценка степени тяжести на сроке		36 недель ПКВ		36 дней жизни	
Легкая БЛД		FiO2 < 0,21 (дыхание комнатным воздухом)			
Среднетяжелая БЛД		FiO2 < 0,3			
Тяжелая БЛД		FiO2 > 0,3 и/или PPV, NCPAP			

ПКС	Системно		Ингаляционно	
	Дексаметазон	Солу-кортеф (гидрокортизон)	Будесонид	
Лекарственное средство	Дексаметазон	Солу-кортеф (гидрокортизон)	Будесонид	
Курс № 1	С	по	С	по
Лекарственное средство	Дексаметазон	Солу-кортеф (гидрокортизон)	Будесонид	
Курс № 2	С	по	С	по
Лекарственное средство	Дексаметазон		Будесонид	
Курс № 3	С	по	С	по
Max доза	мг/кг/сут			мкг/сут

Диагноз: Бронхолегочная дисплазия (P27.1), легкое / среднетяжелое / тяжелое течение, полная / неполная ремиссия

Осложнения: хроническая ДН I / II / III ст., /ateleктаз / синдром утечки воздуха / легочная гипертензия / легочное сердце / системная артериальная гипертензия / недостаточность кровообращения / гипотрофия (1, 2, 3ст)

Сопутствующие заболевания: ВАИ / хирургические вмешательства и др.

Риск формирования ХНЗЛ: высокий риск формирования бронхиальной астмы / облитерирующего бронхолита / и др.

Наследственность: по материнской / по отцовской линии (БА, ХОБЛ, СД)



ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Кожные покровы

бледные, с цианотическим оттенком.

После системного введения глюкокортикостероидов возможно развитие Кушингоидного синдрома.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Грудная клетка:

вздута,

характерны тахипноэ до 80-100 в минуту,

одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки,

симптом «качелей»,

затрудненный удлиненный выдох.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Перкуторный звук —

чаще коробочный, реже проявляется притупление перкуторного звука.

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

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

Для аускультативной картины БЛД чрезвычайно типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности.

К проявлениям БОС у недоношенных детей с БЛД относят 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.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, тахикардия, ритм галопа, гепатоспленомегалия, периферические отеки.

Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушивается шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением БОС.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ.

Диагноз БЛД — клинико-рентгенологический.

Типичные для классической БЛД рентгенологические изменения, включающие чередование вздутий (булл) с лентообразными уплотнениями, придающими легочному рисунку сетчатый характер, появляются только на 3-й неделе жизни.

При современном течении БЛД продолжительность данных стадий удлиняется.

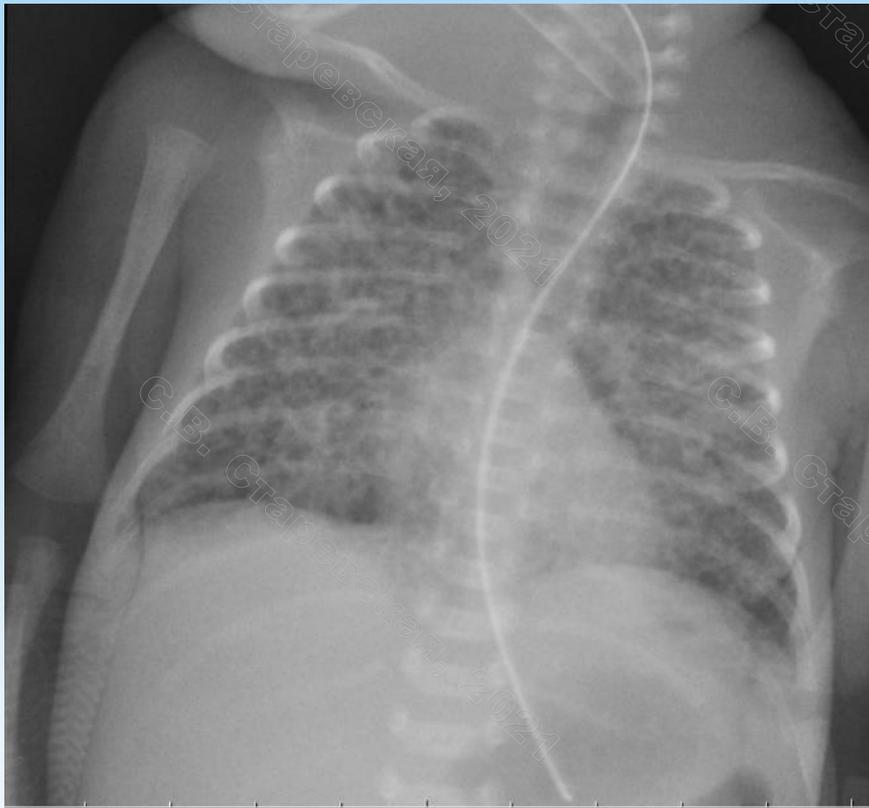
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ.

Ателектазы (долевые, сегментарные, субсегментарные) у детей с БЛД имеют мигрирующий характер, преимущественно локализуясь в верхних долях, чаще справа. У части пациентов ателектазы персистируют длительное время после неонатального периода.

Пациент С.

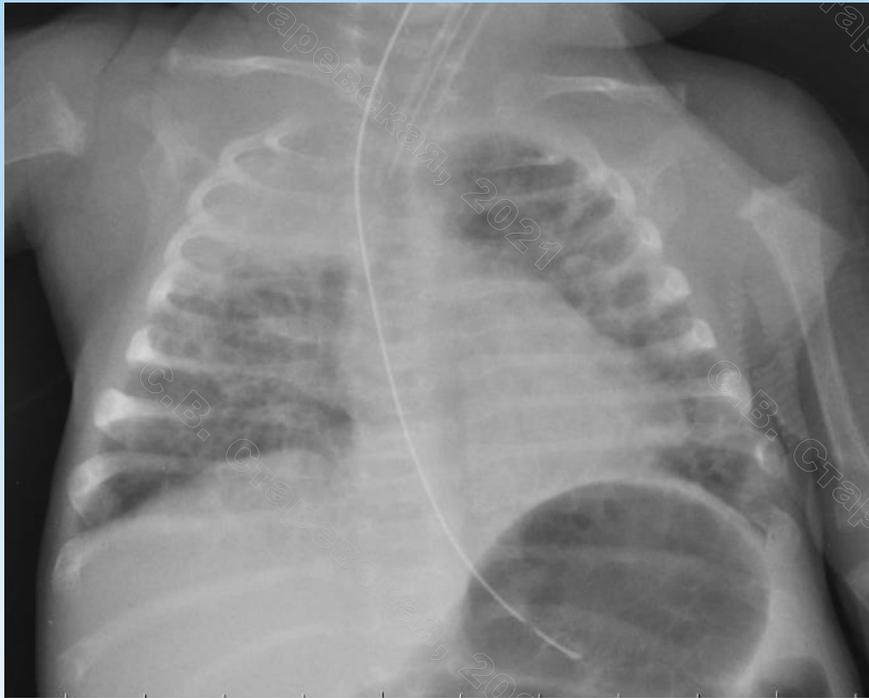


Пациент О.



**На фоне вздутия и неравномерности вентиляции
отмечается резкое обогащение интерстициального
рисунка по смешанному типу**

Пациент С.



Пациент О.



**Гиповентиляция верхней доли при сохраняющемся
вздутии, грубая тяжесть легочного рисунка,
обогащенный интерстиций**

Пациент С.

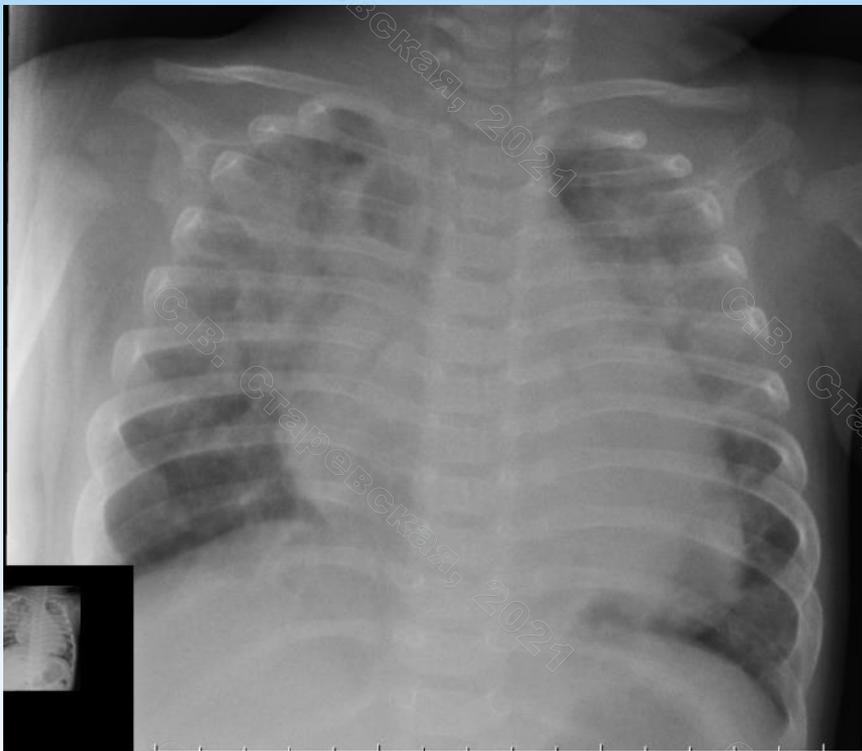


Пациент О.



Неравномерность вентиляции (множественные мелкие буллы), резкое обогащение интерстиция

Пациент С.

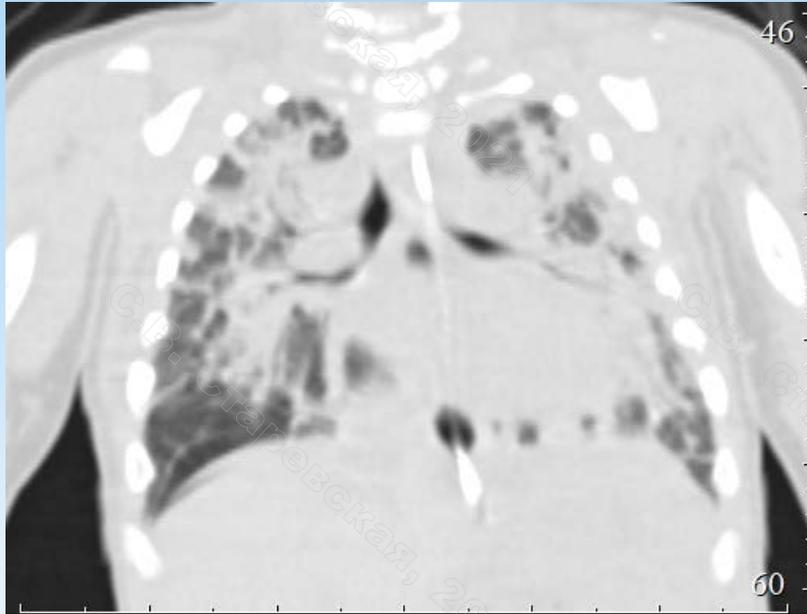


Пациент О.

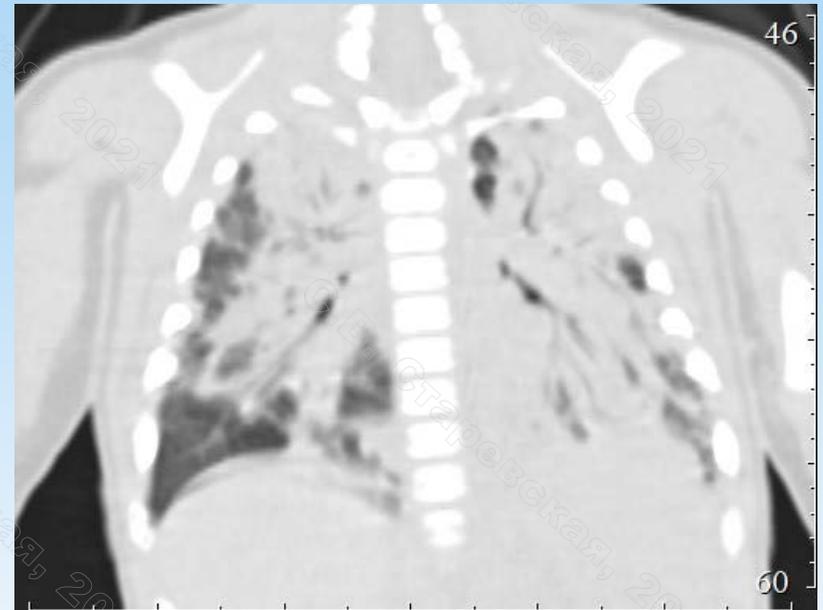


Выраженное вздутие базальных отделов, вентиляция более гомогенна, кардиомегалия у пациента С.

Пациент С.



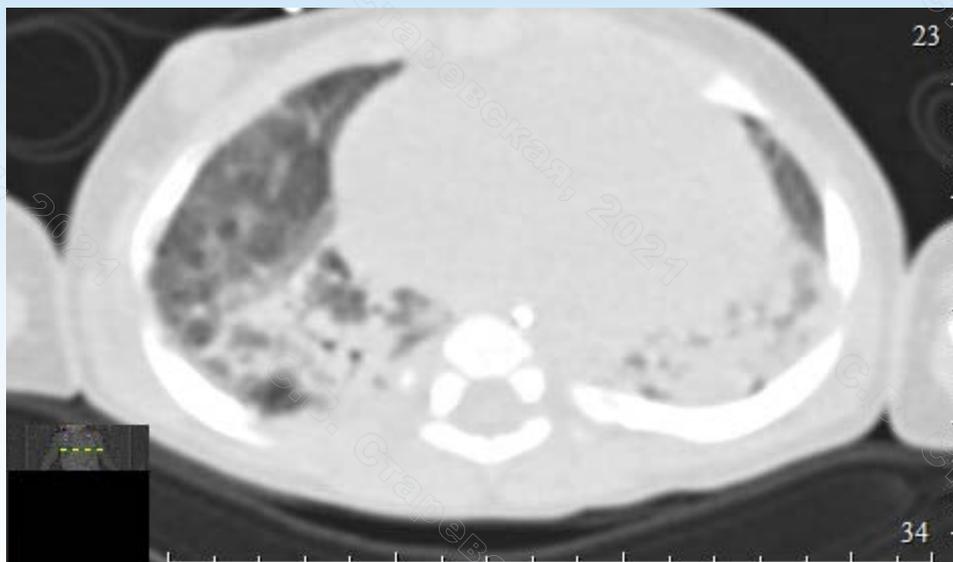
Пациент О.



Выраженное вздутие базальных отделов, участки консолидации легочной паренхимы, кардиомегалия у пациента С.



Пациент С.



**Выраженное вздутие базальных отделов, вентиляция
неравномерная, множественные буллезные просветления**

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

Диагностические процедуры для детей с БЛД, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с БЛД, подразделяются на

обязательные:

- рентгенография органов грудной клетки;
- общий клинический и биохимический анализы;
- исследование кислотно-основного состояния;
- пульсоксиметрия;
- контроль артериального давления

и дополнительные, проводимые не у всех больных, при наличии показаний и возможностей:

- ЭхоКГ, катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность легочных сосудов,
- высокоразрешающая компьютерная томография легких,
- полисомнография.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

Высокоразрешающая компьютерная томография легких

Данное исследование может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях:

1. При проведении дифференциальной диагностики с другими бронхолегочными заболеваниями, например, с другими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ).
2. Повторных пневмотораксах.
3. Задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, необъяснимых тяжестью БЛД.
4. Необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например, при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита.
5. Для исключения врожденных пороков развития легких.

При назначении рентгенологических методов обследования необходимо помнить об опасности лучевой нагрузки у новорожденных (степень рекомендаций D)

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 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, бронхоэктазы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалия	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, может быть 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

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

Согласно консенсусу по БЛД, принятому в 2003 г. Американским торакальным обществом (ATS), рентгенологические изменения при установлении диагноза и степени тяжести заболевания не играют большой роли, так как они могут интерпретироваться противоречиво и в рутинной практике не всегда могут быть доступны на определенном этапе жизни ребенка (степень рекомендаций D).

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

АНАЛИЗ КРОВИ.

Характеризуется такими специфическими изменениями, как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Анемия при БЛД сопровождается дефицитом эритропоэтина, характеризуется как нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга.

Детям с БЛД в ОРИТ следует проводить общий клинический анализ крови 2-3 раза в неделю.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

АНАЛИЗ КРОВИ.

Изменения в биохимическом анализе крови включают гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, ацидоз (возможные осложнения терапии диуретиками), повышение азота мочевины, креатинина (результат ограничения введения жидкости).

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ.

Кислотно-основное состояние исследуется в спокойном состоянии, так как у кислородозависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды десатурации и гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме.

Идеальным методом мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

При подозрении на инфекционный процесс бактериальной этиологии проводится определение CRP, прокальцитонин-тест. Посевы аспирата рекомендуется брать еженедельно у детей, находящихся на ИВЛ.

Обследования на внутриклеточные патогены проводятся с учетом инфекционного анамнеза матери и данных клинической картины.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД В СТАЦИОНАРЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

ЭКГ.

Позволяет выявить перегрузку, гипертрофию отделов сердца, высокий рубец R при легочной гипертензии.

ЭХОКГ.

Проводится с определением давления в легочной артерии и кровотока через ОАП.

Важен контроль системного артериального давления.

ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ БЛД

1. Минимизация повреждения легких (щадящий режим ИВЛ)
2. Предупреждение гипоксемии (поддержание сатурации до 95%)
3. Купирование интерстициального отека, воспаления и бронхиальной обструкции
4. Поддержание роста и стимуляция репарации легких

Для терапии БЛД применяются различные лекарственные препараты, однако необходимо помнить, что ни один из них не должен применяться рутинно, без учета индивидуальных особенностей ребенка.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БЛД, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Механизмы развития БЛД	Профилактические и терапевтические вмешательства
Недоношенность	Профилактика преждевременных родов
Недоразвитие легкого	Аntenатальные вмешательства
Недостаточное питание и повышенная энергетическая потребность	Усиленное питание
РДС новорожденных, дефицит сурфактанта	Экзогенные сурфактанты
Гипоксемия	Кислород, гемотрансфузии
Волюмотравма, баротравма легких	Адекватная респираторная терапия
ОАП	Закрытие ОАП
Оксидантный стресс	Антиоксиданты
Бактериальная инфекция	Антибиотики
Воспаление	Глюкокортикостероиды, кромоны
Задержка жидкости и отек легких	Диуретики
Легочная гипертензия	Кислород, оксид азота, вазодилататоры
Бронхиальная обструкция	Бронходилататоры
Метаплазия эпителия	Витамин А
РСВ-инфекция	Моноклональные антитела к РСВ Паливизумаб (Синагис)

ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Как эффективное лечение в настоящее время расценивается **витамин А**, однако **парентеральная форма**, в отношении которой получены доказательства эффективности, **не зарегистрирована в РФ**.

Эффективность ряда патогенетически обоснованных вмешательств в отношении снижения частоты развития БЛД **не подтверждается с позиций доказательной медицины** (антенатальные вмешательства, диуретики, закрытие открытого артериального протока, антиоксиданты, оксид азота, ограничение жидкости, ингаляционные стероиды, кромоны).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРИ БЛД С ПОЗИЦИЙ МЕДИЦИНЫ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Снижают частоту развития БЛД	Не снижают частоту развития БЛД
<p>Раннее профилактическое введение сурфактанта</p> <p>Кислородотерапия для поддержания SaO₂ 92–95% (для детей с легочной гипертензией – 94–96%)</p> <p>Кофеин</p> <p>Системные глюкокортикостероиды</p> <p>Витамин А</p>	<p>Пациент-триггерная вентиляция</p> <p>Высоочастотная струйная вентиляция</p> <p>Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР)</p> <p>Диуретики</p> <p>Бронхолитики</p> <p>Ингаляционные глюкокортикостероиды</p> <p>Аntenатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона</p> <p>Лечебное применение сурфактанта</p> <p>Оксид азота</p> <p>Полиненасыщенные жирные кислоты</p> <p>Супероксиддисмутаза</p> <p>Усиленное питание</p> <p>Ограничение жидкости</p> <p>Медикаментозное или хирургическое закрытие ОАП</p> <p>Кромоны</p>

ПИТАНИЕ

Выздоровление при БЛД возможно только при **адекватном процессе роста легких**. Принципиальное значение имеет обеспечение достаточной **калорийности питания: 140-150 ккал/кг в сутки**. Необходимо стремиться к **максимуму калорий в минимальном объеме**. Питание может осуществляться парентерально (с введением аминокислот из расчета **белка 3-3,5 г/кг в сутки и жировых эмульсий в количестве 2-3 г/кг в сутки**).

Контроль эффективности энтерального питания недоношенных детей с БЛД включает периодическую оценку соответствия динамики антропометрических показателей внутриутробной **скорости роста (прибавка массы > 15 г/кг/сутки, роста > 0,9 см/нед., окружности головы > 0,9 см/нед.)**, оценку по центильным шкалам физического развития, а также на стационарном этапе контроль лабораторных показателей (ОКАК, уровень белка, альбумина, электролитов, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и мочевины в крови). Контроль различных показателей может помочь в подборе индивидуальной схемы питания и при необходимости в её коррекции.

ПИТАНИЕ

Минимальная прибавка массы тела детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ*

Скорректированный возраст	Минимальная прибавка
0 – 3 мес.	20 г/сут.
3 – 6 мес.	15 г/сут.
6 – 9 мес.	10 г/сут.
9 – 12 мес.	6 г/сут.
1 – 2 года	1 кг/6 мес.
2 – 5 лет	0,7 кг/6 мес.

*** Избранные клинические рекомендации по неонатологии, 2016 г.**

КОНТРОЛЬ ОКСИГЕНАЦИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

У недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон SpO_2 должен находиться в пределах **90-95%** (степень рекомендаций В).

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана **пациентам с ЛГ** при развитии гипоксемии с показателями $SpO_2 < 94\%$ (степень рекомендаций С).

При значениях $SpO_2 < 92-94\%$ у пациентов с ЛГ развиваются спазм легочных сосудов и ЛГ, которая впоследствии может трансформироваться в легочное сердце.

Целевых значений SpO_2 92-94% достаточно, чтобы избежать побочных эффектов гипоксии для большинства новорожденных, без увеличения риска дополнительного повреждения и воспаления легочной ткани.

В настоящее время в России для лечения легочной гипертензии применяется ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5: силденафил (зарегистрирован с торговым названием Ревацио), в дозе 1-8 мг/кг/сутки.

Если нет эффекта от терапии через 4 недели или имеются побочные эффекты проводимой терапии, рекомендуется назначение ингибитора эндотелииновых рецепторов типа А и типа В: бозентан (разрешен с 3-х месяцев, доза 2-4 мг/кг/сутки)

КОНТРОЛЬ ОКСИГЕНАЦИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Кислородотерапия у пациентов с хронической гипоксемией должна быть постоянной, длительной (**не менее 15 ч/сут**), сопровождаться продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях.

Гипоксемия — основная причина кардиоваскулярных расстройств (ЛГ и легочного сердца), низких темпов роста и развития ЦНС у детей с БЛД.

Некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь одной из причин повторного перевода детей с БЛД в ОРИТ.

КОНТРОЛЬ ОКСИГЕНАЦИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

ПРИНЦИПЫ ОТЛУЧЕНИЯ ОТ КИСЛОРОДА:

1. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через **назальные канюли** для поддержания **SpO₂** на уровне **не ниже 92%**, а у детей с **ЛГ/легочным сердцем** — **не ниже 94%**. При этом уровни SpO₂ должны быть **стабильны** во время кормления и бодрствования.
2. Необходим контроль SpO₂ после дыхания атмосферным воздухом в течение 10 минут с интервалом в 2 недели у пациентов, в которых мы сомневаемся.
3. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать **SpO₂** в пределах **более 92%** при **дыхании комнатным воздухом** в течение хотя бы **40 минут**, то их можно с успехом отлучать от **дополнительного кислорода**.

КОНТРОЛЬ ОКСИГЕНАЦИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

ПРИНЦИПЫ ОТЛУЧЕНИЯ ОТ КИСЛОРОДА:

4. Если показатели SpO_2 в пределах нормы, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна. При этом ведется мониторинг её значения с записью на протяжении всей ночи. **Нормальные значения SpO_2 во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.**
5. В случае, если после отмены кислородотерапии пациент имеет **низкую прибавку в весе ($< 15/30$ г/сут), несмотря на гиперкалорийную диету**, круглосуточная кислородотерапия должна возобновиться, так как **низкая прибавка в весе — ключевой и надежный маркер эпизодов гипоксемии.**
6. Рекомендуется **прекращать кислородотерапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и глюкокортикостероидов.**

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Основными средствами патогенетической терапии при БЛД являются глюкокортикостероиды, из которых наиболее широкое применение находит **дексаметазон**.

Назначение дексаметазона в целях его противовоспалительного эффекта детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, начинают не ранее 14-го дня жизни малыми дозами и коротким курсом.

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Учитывая полученные данные о соотношении **ПОЛЬЗА / ВРЕД**, представляется разумным сохранить позднее начало терапии кортикостероидами у тех **новорожденных, у которых существуют трудности с прекращением ИВЛ, используя при этом минимальные дозы препаратов и продолжительность терапии.**

По данным метаанализа 8 РКИ было установлено, что постнатальное назначение гидрокортизона для профилактики и лечения БЛД (степень рекомендаций А) выявило значительное увеличение числа детей в перфорацией ЖКТ и поздним неонатальным сепсисом. Не было отмечено влияния терапии гидрокортизоном на частоту НЭК, тяжелых ВЖК, ПВЛ или РН.

По результатам РКИ по применению гидрокортизона для лечения детей, продолжительное время зависимых от ИВЛ, с развивающейся или уже имеющейся БЛД, нет отчетливых рекомендаций для его применения. Но имеются данные о возможной профилактике формирования БЛД при раннем назначении (с 12-48 часов жизни) в дозе 1 мг/кг/сут на 12 дней с постепенной отменой.

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Согласно Европейскому консенсусу по терапии РДС новорожденных пересмотра 2013 г., рекомендуется рассмотреть вопрос о применении короткого курса терапии дексаметазоном в низких или очень низких дозах с постепенным снижением дозы для облегчения экстубации младенцев, которые оставались на ИВЛ в течение 1-2 недель (степень рекомендаций А).

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Показания к назначению дексаметазона у детей с формирующейся/диагностированной БЛД:

1. Длительная зависимость от ИВЛ
2. Неудачные попытки экстубации
3. $FiO_2 > 35-50\%$
4. Необходимость высокого пикового давления на вдохе (PIP) при ИВЛ
5. Среднее давление в дыхательных путях $MAP > 7-10$ см водн. ст.
6. Рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани (степень рекомендаций D)

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Схема назначения дексаметазона (курсовая доза 0,89 мг/кг):

- стартовая доза дексаметазона — 0,15 мг/кг/сут (1-3-й день);
- 4-6-й день — 0,1 мг/кг/сут;
- 7-8-й день — 0,05 мг/кг/сут;
- 9-10-й день — 0,02 мг/кг/сут в два введения (степень рекомендации С).

Оценка эффективности дексаметазоном проводится на 3-и сутки от начала лечения.

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

При отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения дексаметазона:

- на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут (4-6-й день);
- далее проводится снижение дозы:
 - 7-9-й день — 0,15 мг/кг/сут;
 - 10-12-й день — 0,1 мг/кг/сут;
 - 13-14-й день — 0,05 мг/кг/сут;
 - 15-16-й день — 0,02 мг/кг/сут.

Таким образом, курсовая доза составляет 2,24 мг/кг

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Не следует назначать системную стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ.

Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса грибковой этиологии, НЭК.

Стойкую гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиопатию, инфекционный процесс бактериальной этиологии предлагается не расценивать в качестве противопоказаний для назначения дексаметазона в указанных низких дозах.

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Дексаметазон назначают под контролем:

- клинического и биохимического анализа крови,
- артериального давления,
- уровня глюкозы в крови,
- характера желудочкового содержимого,
- ЭхоКг

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

назначать дексаметазон совместно с индометацином

Курс индометацина для консервативного закрытия ОАП нужно провести до назначения дексаметазона.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Альтернативой системного применения дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС).

До настоящего времени нет данных о том, что использование ИКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы.

Вместе с тем они могут ускорить экстубацию у некоторых пациентов (степень рекомендаций С). Однако, настораживают экспериментальные данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида, что может быть особенно опасно у недоношенных.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Будесонид (пульмикорт) относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД. Разрешен у детей в возрасте старше 6 месяцев.

Его назначение младенцам с БЛД возможно решением консилиума, с информированного согласия родителей.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Вопрос о назначении будесонида может рассматриваться в следующих клинических случаях*:

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. Только при наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы);
3. При развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхоолита.

ИКС не следует назначать детям с легким течением БЛД при отсутствии симптомов поражения респираторного тракта, в том числе во время ОРЗ.

** Клинические рекомендации по ведению пациентов с БЛД, 2020 г.*

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Длительность назначения ИКС при синдроме бронхообструкции — от 3 дней до 2 недель.

Более длительного, неконтролируемого в отношении продолжительности (после выписки) и безопасности назначения ИКС следует избегать, если только у ребенка с БЛД не диагностирована бронхиальная астма (или имеется высокий риск её формирования).

Доза будесонида (суспензии для небулайзера) составляет 500 мкг/сутки.

Для ингаляций должны использоваться компрессорные или мембранные небулайзеры (в ультразвуковых небулайзерах будесонид, как и другие лекарственные препараты, разрушается).

После ингаляции будесонида необходима обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором, умывание).

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Дети,

получающие терапию ИКС,

должны осматриваться

пульмонологом

ежемесячно.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

В исследовании CAP (Caffeine for Apnoe of Prematurity, кофеин при апноэ недоношенных) изучались долгосрочные эффекты терапии кофеином новорожденных с массой тела при рождении менее 1250 г при проведении терапии кофеином или плацебо в первые 10 дней жизни и дольше.

Применение кофеина приводило к более ранней экстубации (29,1 и 30 недель соответственно), сокращению срока кислородозависимости (33,6 и 35,1 недели ПКВ).

Кофеин значительно сокращал частоту БЛД (36,3 vs 46,9%). Раннее (в первые 10 дней жизни) назначение кофеина значительно снижало частоту ОАП, который нуждался в медикаментозном или хирургическом лечении, а также число детей с неблагоприятным неврологическим исходом к 18-21 мес. жизни (степень рекомендаций А).

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Кофеин следует применять у младенцев с апноэ, а также для облегчения прекращения ИВЛ (степень рекомендаций А).

Следует также рассмотреть применение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например, с массой тела при рождении менее 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной ИВЛ (степень рекомендаций В).

В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

В Российской Федерации доступна бензоат-натриевая соль кофеина, которую рекомендуется назначать внутривенно из расчета:

20 мг/кг (нагрузочная доза)

и 5 мг/кг — поддерживающая в 1-2 приема.

Назначать кофеин следует всем новорожденным массой тела меньше 1250 г, находящимся на ИВЛ, как можно раньше, т.е. с первых суток жизни.

При неэффективности дозы 5 мг/кг поддерживающая доза увеличивается до 10 мг/кг.

Отменять кофеин при достижении пациентом ПКВ 33-35 недель и отсутствии апноэ, потребности в оксигенотерапии.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Возможные побочные действия бензоат-натриевой соли кофеина:

- тахикардия
- тахипноэ
- тремор
- возбуждение
- судороги
- рвота

При гипербилирубинемии клиренс кофеина снижается, что может привести к кофеиновой интоксикации.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Эуфиллин, кроме бронходилатирующего эффекта, стимулирует дыхательный центр, улучшает растяжимость легких, сократительную функцию диафрагмы, диурез, снижает легочное сосудистое сопротивление.

Эуфиллин содержит комбинацию теофиллина и этилендиамина, лучше растворим в воде и применяется для парентерального введения, теофиллин — для энтерального.

Теофиллин назначается в поддерживающей дозе 1-3 мг/кг в сутки каждые 8-12 часов.

Эуфиллин вводится в дозе 1,5-3 мг/кг в сутки, максимально — до 6 мг/кг в сутки, с интервалом введения 12 часов.

Ингаляционные бронходилататоры являются более эффективными и безопасными по сравнению с внутривенным введением эуфиллина при лечении БОС у новорожденных.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БРОНХОЛИТИКИ

Нет РКИ, доказывающих положительный исход длительной терапии ингаляционными бронхолитиками, поэтому рутинное применение ингаляционных бронхолитиков у детей с БЛД не рекомендуется.

РКИ по сравнению действия сальбутамола и ипратропия бромида на ИВЛ-зависимых младенцев с БЛД, проведенное ещё в 1987 году, показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров.

В целом, препарат беродуал был несколько более эффективным по сравнению с сальбутамолом и теофиллином. Кроме того, на фоне применения беродуала наблюдалось уменьшение симптомов гипервозбудимости со стороны ЦНС, реже развивалась тахикардия (степень рекомендаций D).

Ингаляционные бронхолитики, в том числе беродуал, как и системные (эуфиллин), возможно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками БОС.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БРОНХОЛИТИКИ

Беродуал относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД. Его назначение возможно решением консилиума с информированного согласия родителей.

В 0,1 мл (2 капли) беродуала содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида.

Дозировка: 25 мкг фенотерола гидробромида, 12,5 мкг ипратропия бромида, или 1 капля/кг на ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора NaCl.

Ингаляции проводятся с помощью компрессорного небулайзера каждые 6-8 часов, только при клинически значимом БОС коротким курсом или ситуационно.

Ошибкой является назначение короткодействующих (до 6-8 часов) ингаляционных бронхолитиков реже 3-4 раз в сутки.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БРОНХОЛИТИКИ

Побочные эффекты беродуала:

- тахикадия;
- возбуждение;
- гипокалиемия;
- мелкий тремор скелетной мускулатуры и судороги;
- кашель;
- рвота;
- снижение диастолического и повышение систолического давления
- возможны кожные реакции (сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица;
- при попадании в глаза — мидриаз, гиперемия конъюнктивы.

Одновременное назначение с эуфиллином приводит к усилению побочных эффектов.

Гипокалиемия, связанная с назначением беродуала, может быть усилена при одновременном назначении эуфиллина, стероидов и диуретиков.

ГЕМОТРАНСФУЗИЯ

Уровень гемоглобина для гемотрансфузии в детей с БЛД в настоящее время окончательно не определен.

При решении вопроса о гемотрансфузии ориентируются на значения гематокрита.

Трансфузия эритроцитарной массы у недоношенных детей проводится при значении гематокрита менее 30-35% в зависимости от потребности в ИВЛ/кислородотерапии (степень рекомендаций D). После гемотрансфузии иногда возникает ухудшение состояния больных БЛД, кратковременное повышение кислородозависимости в связи с активацией перекисного окисления липидов перелитых эритроцитов.

Необходимость в частых и повторных гемотрансфузиях снижается после минимизации катетеризации вен при использовании **терапии рекомбинантным эритропоэтином.**

Алгоритм профилактики и терапии БЛД

Временной период	Действие
Аntenатальный	<p>Стероиды: бетаметазон 12 мг 1 раз в 24 ч x2 дозы (внутримышечно) или дексаметазон 6 мг каждые 12 ч x6 доз (внутримышечно).</p> <p>Показаны беременным с угрозой преждевременных родов от 24-й до 32-й недели беременности, оптимальное время для родов после применения стероидной терапии – это период от 24 ч до 7 дней от начала лечения*</p>
При рождении	<p>Избегать применения чрезмерного давления в дыхательных путях при реанимации (использовать саморасправляющиеся мешки и маски соответствующих размеров)</p> <p>Раннее введение сурфактанта (порактанта альфа – Куросурфа) в эффективной дозе 200 мг/кг</p>
Первые 24 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Суточный объем жидкости 60–80 мл/кг • Питание: <i>per os</i> – грудное молоко (МЭП/полный объем) при стабильном состоянии • Ранний перевод на nCPAP • На ИВЛ: <ul style="list-style-type: none"> – раннее введение сурфактанта – ЧД(f) 50–60/мин, PIP (14–20 см H₂O), PEEP (4–6 см H₂O), короткое Ti (0,25–0,4 с), низкий дыхательный объем (3–6 мл/кг), использовать PTV режимы** – SaO₂ 87–92%; PaCO₂ 45–55 мм Hg; pH 7,25–7,35 – ранняя экстубация и перевод на nCPAP • Обязательный транскутанный мониторинг PO₂ и PCO₂
24 ч–7 дней	<ul style="list-style-type: none"> • Суточный объем жидкости: ежедневное увеличение на 15–20 мл/кг, до 150 мл/кг к 7-м суткам • Питание: <ul style="list-style-type: none"> – парентеральное: ППП для новорожденных с ЭНМТ с постепенным полным переходом на энтеральное питание – энтеральное: постепенное наращивание объема на 20–30 мл/кг/день при условии хорошей толерантности; кормить только нативным молоком; добавлять фортификатор (НМФ) при достижении объема 100 мл/кг/день • На ИВЛ: <ul style="list-style-type: none"> – придерживаться параметров ИВЛ, описанных выше – ранняя экстубация и перевод на nCPAP – назначение метилксантинов при экстубации
1–4-я неделя ПКВ	<ul style="list-style-type: none"> • Суточный объем жидкости 150–160 мл/кг/сут • Питание: грудное молоко с НМФ, при необходимости повышать калораж • Если продолжается ИВЛ: <ul style="list-style-type: none"> – придерживаться показателей как в табл. 13 – как можно раньше перевести на nCPAP • Курс поздней ингаляционной терапии экзогенным сурфактантом • Начало терапии диуретиками/стероидами/бронходилататорами
Старше 4-й недели ПКВ	<ul style="list-style-type: none"> • Суточный объем жидкости 150–160 мл/кг/сут • Питание: грудное молоко с НМФ, при необходимости повышать калораж • Если продолжается ИВЛ: <ul style="list-style-type: none"> – придерживаться показателей как в табл. 14 – как можно раньше перевести на nCPAP • Начало терапии седативные/стероиды/бронходилататоры как в табл. 14

Терапия БЛД

Стратегии	Формирующаяся БЛД (возраст 2–4 недели)	Сформировавшаяся «новая» БЛД (возраст >4 недель)
Вентиляционная	<p>Снижение дыхательной поддержки (как можно раньше перевод на nCPAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пермиссивная гиперкапния PaCO_2 (45–55 мм Hg при $\text{pH} > 7,25$) • Поддержание SaO_2 88–93% <p>Если на ИВЛ (IMV):</p> <ul style="list-style-type: none"> – при возможности триггерная вентиляция (PTV) – низкая частота циклов аппарата (25–40/мин) – РЕЕР (4–5 см H_2O) – T_i (0,35–0,45 с) – низкий дыхательный объем (3–6 мл/кг) – ранняя экстубация на nCPAP 	<p>Снижение дыхательной поддержки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пермиссивная гиперкапния PaCO_2 (45–55 мм Hg при $\text{pH} > 7,25$) • Поддержание SaO_2 89–94% <p>Если на ИВЛ (IMV):</p> <ul style="list-style-type: none"> – при возможности триггерная вентиляция (PTV) – низкая частота циклов аппарата (20–40/мин) – РЕЕР (4–8 см H_2O) – удлиненное T_i (0,4–0,7 с) – увеличенный дыхательный объем (5–8 мл/кг)
Фармакологическая	<ul style="list-style-type: none"> • Ингаляция сурфактанта (после 7-го дня жизни) • Метилксантины для облегчения спонтанного дыхания • Стероиды (применять у новорожденных с ЭНМТ на ИВЛ только после 10–14-го дня жизни) <p>Симптоматическая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> – диуретики при явлениях отека легких – бронходилататоры при явлениях бронхоспазма 	<ul style="list-style-type: none"> • Стероиды (индивидуально в зависимости от состояния) • Симптоматическая терапия: <ul style="list-style-type: none"> – бронходилататоры при явлениях бронхоспазма – седативная терапия и мышечные релаксанты при выраженных бронхоспазмах (BPD «spells»)
Другая	<p>Питание:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ежедневное увеличение калоража до 120–150 ккал/кг/день – грудное молоко с фортификатором (НМФ) – дополнительная дотация жиров в виде МСТ с целью увеличения калоража питания – витаминные добавки с учетом физиологической потребности 	<p>То же, что и при формирующейся БЛД</p>

При формулировке диагноза и указания формы заболевания (классическая или новая) фразу «БЛД недоношенных» в диагноз можно не выносить (в последующем общем диагнозе обычно указывается срок родов, например «недоношенность, 28 недель»).

Пример формулировки диагноза:

«Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелая. Осложнения: хроническая дыхательная недостаточность II степени, легочная гипертензия, кислородозависимость. Недоношенность 28 недель».

Если диагноз БЛД выставляется пульмонологом после выписки ребенка, то форму можно не указывать.

Пример формулировки диагноза:

«Бронхолегочная дисплазия, тяжелая. Осложнения: хроническая дыхательная недостаточность II степени, легочная гипертензия, легочное сердце, кислородозависимость».

Для оценки степени ХДН у детей с БЛД используются показатели газового состава крови (PaO_2 и SaO_2).

Оценка показателя SaO_2 является предпочтительной.

Степень ХДН устанавливается в соответствии с унифицированной классификацией.

Классификация дыхательной недостаточности по степеням тяжести

по Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж., 2009 г. и Штабницкому В.А., 2017 г.

Степень ДН	P_{aO_2} , мм рт.ст.	SaO_2 , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60-79	90-94
II	40-59	75-89
III	< 40	< 75

Пациенты со II и III степенью ХДН нуждаются в кислородотерапии, в ряде случаев (при II степени) допустимо ее проведение в домашних условиях.

Как оценить потребности в домашней O₂-терапии?

- SaO₂ следует измерять пульсоксиметром
- Измерения проводят в течение 6-12 часов (во время сна, бодрствования, кормления)
- Нижняя граница д.б. зарегистрирована как минимум в течение 95% времени от всей продолжительности записи показателей
- Дети могут быть выписаны из отделений, когда их потребность в O₂ стабильна (средняя SaO₂ > 93%) и отсутствуют частые эпизоды десатурации. Обычно это соответствует потоку O₂ 0,5 л/мин

Balfour-Lynn I.M., Field D.G., Gringras P. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009, 64 (Suppl 2): 1-26

Жесткова М.А. Длительная домашняя кислородотерапия: когда, кому, как? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019, №4

Темы для обучения родителей детей с БЛД перед выпиской

Темы	Компоненты обучения
БЛД	Природа болезни, осложнения, контроль
Оценка	Витальные признаки (температура, пульс, частота дыхания). Оценка цвета кожных покровов, вариантов дыхания, одышки. Аускультация легких. Баланс жидкости, тургор мягких тканей. Неврологический статус. Изменения в аппетите, поведении. Использование кардиореспираторного монитора (при необходимости)
Уход	Купание, пеленание, уход за кожей. Иммунизация. Развитие. Домашняя безопасность
Питание	Диета, важность увеличения веса, белковая дотация. Разведение смеси. Методы кормления. Методы, направленные на стимуляцию сосания. Кормление через зонд. Профилактика ГЭР
Медикаментозное лечение	Название препаратов, цель назначения. Дозировка, схема, частота применения. Метод введения. Побочные эффекты. Мониторинг. Пропуск или повторение дозы. Хранение, безопасность
Кислород	Цель, расход. Концентраторы кислорода. Методика. Определение потока. Обслуживание оборудования. Отлучение от кислорода. Техника оксиметрии и интерпретация. Безопасность
Респираторная терапия	Цель, частота процедур. Методы. Правила проведения небулайзерной терапии. Физиотерапия. Кинезитерапия
Контроль инфекций	Профилактика РСВ-инфекции (паливизумаб). Ограничение контактов. Техника мытья рук. Иммунопрофилактика
Экстренная терапия	Когда, куда и к кому обращаться при обнаружении признаков неотложного состояния. Догоспитальная помощь. Техника сердечно-легочной реанимации. Номера необходимых телефонов
Путешествие	Портативные концентраторы кислорода, небулайзеры. Путешествие в самолете с кислородом

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Ряд детей с БЛД нуждается в установлении инвалидности. У детей с БЛД в возрасте до 3 лет определение степени нарушения/ограничения жизнедеятельности основывается главным образом на результатах клинической оценки симптомов и физикального обследования.

В направлении в учреждение медико-социальной экспертизы и оформлении инвалидности нуждаются дети с тяжелой БЛД с развитием ХДН II степени и гипоксемией (SpO_2 75-89%, $PaO_2 \geq 40-59$ мм рт.ст.), тяжелой ЛГ и хронического легочного сердца.

Данные категории пациентов нуждаются в льготном лекарственном обеспечении, обеспечении средствами доставки препаратов в дыхательные пути (небулайзерами, спейсерами), концентраторами кислорода и пульсоксиметрами.

Такие дети также первые кандидаты для иммунопрофилактики РСВ-инфекции паливизумабом.

Специфическая профилактика РСВ инфекции

- Препарат паливизумаб является F-протеин-специфическими гуманизированными моноклональными антителами.
- Паливизумаб показал высокую эффективность профилактики РСВ инфекции у:
 - недоношенных детей до 6 месяцев (менее 35 недель гестации);
 - младенцев младше 2 лет с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца.

В ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга проводится профилактика РСВ инфекции детям с бронхолегочной дисплазией тяжелого течения с использованием павилизумаба (5-тикратно 1 раз в месяц в эпидемический период с ноября по март).

1 год



Дети, которым первым в России была проведена профилактика РСВ инфекции.

Трое мальчиков из четверни (девочка погибла в родах) с ЭНМТ, с отягощенным по атопии анамнезом, перенесшие тяжелую РС-вирусную инфекцию в периоде новорожденности, до полутора лет страдали рецидивирующими бронхообструкциями, в 1 год 8 месяцев была проведена пассивная иммунизация против РС-вирусной инфекции с хорошим результатом.

18 лет



Фотографии пациентов демонстрируются с согласия их родителей

Основываясь на собственном опыте применения павилизумаба, можем отметить:

- высокую эффективность: не было выявлено РСВ инфекции ни у одного из младенцев во время профилактического лечения не смотря на высокую эпидемиологическую активность РСВ**
- хорошую переносимость: в исследуемой группе побочных эффектов, за исключением усиления аллергодерматита, возможно связанного с введением препарата, не отмечено**
- в группе детей, получивших профилактику РСВ инфекции, формирование бронхиальной астмы было значительно ниже (у 1 ребенка — 8%), чем в общей группе детей (16%).**

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Инвалидность в связи с БЛД может быть установлена детям до достижения двухлетнего возраста.

После трех лет инвалидность может быть установлена в связи с неблагоприятным исходом БЛД, сопровождающимся ХДН (облитерирующий бронхиолит), развитием БА или альтернативным заболеванием.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Частота осмотров пульмонологом детей с БЛД

Тяжесть БЛД	Возраст	
	до 1 года	до 3 лет
Легкая	1 раз в 3–6 мес	по необходимости
Среднетяжелая/тяжелая	ежемесячно	1 раз в 3–6 мес

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Необходимые исследования у детей с БЛД на амбулаторном этапе

Исследования	Частота	Комментарии
Общий клинический анализ крови	1 раз в 6 мес	Чаще у детей с анемией недоношенных
Пульсоксиметрия, определение газов крови	По показаниям	При обострениях заболевания, при персистирующих симптомах ХДН у детей с тяжелой БЛД при каждом визите
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 6–12 мес	Проводится при выписке, обострениях заболевания, в возрасте 6–12 мес у детей с тяжелой БЛД, далее ежегодно до достижения 3-летнего возраста при среднетяжелой, тяжелой БЛД
Компьютерная томография органов грудной клетки	По показаниям	При задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхолита в исходе БЛД, врожденные пороки развития легких
Электрокардиография	1 раз в 6 мес	Чаще при развитии легочной гипертензии и для контроля ее терапии
ЭХОКГ с определением давления в легочной артерии	1 раз в 3–6 мес	
Измерение артериального давления	1 раз в 3–6 мес	Для исключения артериальной гипертензии при каждом визите
Бронхофонография с бронхолитической пробой	1 раз в год	При задержке клинического выздоровления или возобновлении рецидивов бронхиальной обструкции после периода их отсутствия, клинико-анамнестических признаках ее атопического генеза
Спирометрия*	1 раз в год	
Аллергологическое обследование	По показаниям	

*У детей в возрасте старше 5 лет.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Дифференциальная диагностика БЛД

Симптомы	Нозологическая форма				
	БЛД	БА	ПРЛ	МВ	ОБ
Начало с периода новорожденности	+++	--	+-	+-	-
Недоношенность, РДС в раннем неонатальном периоде	+++	-+	+-	-	-+
Задержка физического развития	+++	-	+-	+++	-+
Эффективность базисной противовоспалительной терапии	++	+++	-	-	-
Наличие локальной легочной симптоматики	-+	-	+-	+-	++
Признаки хронической гипоксии, легочного сердца	++	-	-+	++	-+
Признаки мальабсорбции	-	-+*	-	+++	-
Отягощенный семейный анамнез по БА и/или аллергическим заболеваниям	-+	+++	-	-	-
Внелегочные аллергические заболевания	-+	+++	-	-+	-

ПРЛ – порок развития легкого, МВ – муковисцидоз, ОБ – облитерирующий бронхиолит, – – нехарактерный симптом; -+ – встречающийся эпизодически симптом; +- – симптом непостоянный; ++ – характерный симптом; +++ – патогномичный симптом; *возможно при пищевой аллергии.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Осложнения и ассоциированные заболевания у детей с БЛД

Осложнение, ассоциированное заболевание	Частота, %
Приобретенный субглоточный стеноз	9,8–12,8
Бронхиальный стеноз/гранулема	1,2–36
Трахео/бронхомалация	16–45
Апноэ	38–100
Бронхиальная астма	9,9–22,9
Системная артериальная гипертензия	13–43
Легочная гипертензия	25,7
Задержка роста, нарушения физического развития, гипотрофия	25–40
Анемия	62,6–74,8
Задержка психомоторного развития, нарушения когнитивного развития	14–80
Снижение слуха	20–50
Детский церебральный паралич	11–13,6
Перивентрикулярная лейкомаляция	8–22,4
Внутрижелудочковые кровоизлияния	44–75,7
Гидроцефалия	10,4–15,4
Ретинопатия недоношенных	65,1–69,6
Врожденные пороки развития легких	17–46
Сепсис	20,9–60

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БЛД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Возможные показания к консультации специалистов детей с БЛД*

- **Пульмонолог:** диагностика и дифференциальная диагностика БЛД и ведение больного
- **Невропатолог:** для диагностики и лечения сопутствующей неврологической патологии (церебральная ишемия, ВЖК, ПВЛ) и ее исходов
- **ЛОР:** при подозрении на постинтубационный стеноз гортани и трахеи, периферические апноэ, глухоту
- **Окулист:** мониторинг развития, профилактика и лечение РН
- **Кардиолог:** при развитии системной и легочной гипертензии, легочного сердца
- **Гастроэнтеролог, диетолог:** при тяжелой гипотрофии, ГЭР
- **Аллерголог-иммунолог:** при развитии БА, других аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояниях
- **Эндоскопист:** эндоскопические исследования
- **Торакальный хирург:** при подозрении на врожденный порок развития легких (врожденные лобарная эмфизема, диафрагмальная грыжа, кисты легких, кистозная аденоматозная мальформация и др.), приобретенной лобарной эмфиземе, ателектазе, трахеобронхомегалии, маляции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- **Нейрохирург:** при развитии окклюзионной гидроцефалии

* Овсянников Д.Ю., 2020

Прогноз БЛД

Неблагоприятный

- **Факторы риска**
 - ✓ ЗВУР
 - ✓ ИВЛ более 6 мес.
 - ✓ ВЖК
 - ✓ Необходимость O_2 поддержки у детей старше 1 года
- **Осложнения**
 - ✓ ХДН
 - ✓ ЛГ
 - ✓ Легочное сердце
 - ✓ Системная артериальная гипертензия
 - ✓ Недостаточность питания

Благоприятный

У большинства детей нормализация состояния через 6-12 месяцев

Диагноз БЛД

правомерен в качестве самостоятельного у детей до 2-х летнего возраста,

у детей после 2-х лет БЛД указывается как заболевание, имевшее место в анамнезе

Собственные наблюдения по исходам БЛД (87 детей)

В исследуемой группе у 48 детей (55%) выявлено повышенное содержание общего IgE, а 33 ребенка из них (38 %) имели клинические проявления аллергических заболеваний (бронхиальная астма (16%), аллергический ринит, поллиноз, аллергический дерматит, крапивница и др.)

Собственные наблюдения по исходам БЛД (87 детей)

У 12 девочек (14%) на первом году жизни отмечалось изолированное телархе. Проведено обследование: консультация эндокринолога, УЗИ малого таза, определение содержания половых гормонов; патологии не выявлено.

Собственные наблюдения по исходам БЛД (87 детей)

В исследуемой группе у 68 детей (78%) было выявлено раннее половое созревание (у девочек — с 8-ми, у мальчиков — с 9-10-ти лет), сопровождающееся быстрым набором массы тела, 26 детей (30%) наблюдались с диагнозом «Ожирение I-II степени» пубертатного периода.

Собственные наблюдения по исходам БЛД (87 детей)

**Треть детей с диагнозом БЛД сформировали ХНЗЛ,
а 70% имели остаточные рентгенологические
изменения без клинических проявлений
заболеваний нижних дыхательных путей.**

Частота различных исходов БЛД у детей

Показатели	[1]	[2]	[3]	[4]
Число детей	45	71	87	23
Возраст, годы	2–3	3	7–15	3–5
Клиническое выздоровление 42%	8 (18%)	34 (49,3%)	61 (70%)	7 (30%)
Рецидивирующий бронхит	18 (40%)	17 (23,9%)	–	6 (26%)
Хронический бронхит	7 (17%)	8 (11,2%)	–	6 (26%)
Облитерирующий бронхиолит 11%	3 (6%)	6 (8,4%)	12 (14%)	4 (17%)
Локальный пневмосклероз	–	5 (7%)	–	–
Бронхоэктазы	–	–	6 (7%)	–
Бронхиальная астма 8%	9 (19%)	8 (11%)	14 (16%)	–

1. *Давыдова И.В.*, Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. д.м.н. М., 2010
2. *Овсянников Д.Ю.*, Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2010
3. *Старевская С.В.*, Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения. XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2010: 464
4. *Пятеркина О.Г.*, Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В. и др. Течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей в Республике Татарстан. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009: 95

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ У ДЕТЕЙ С БЛД

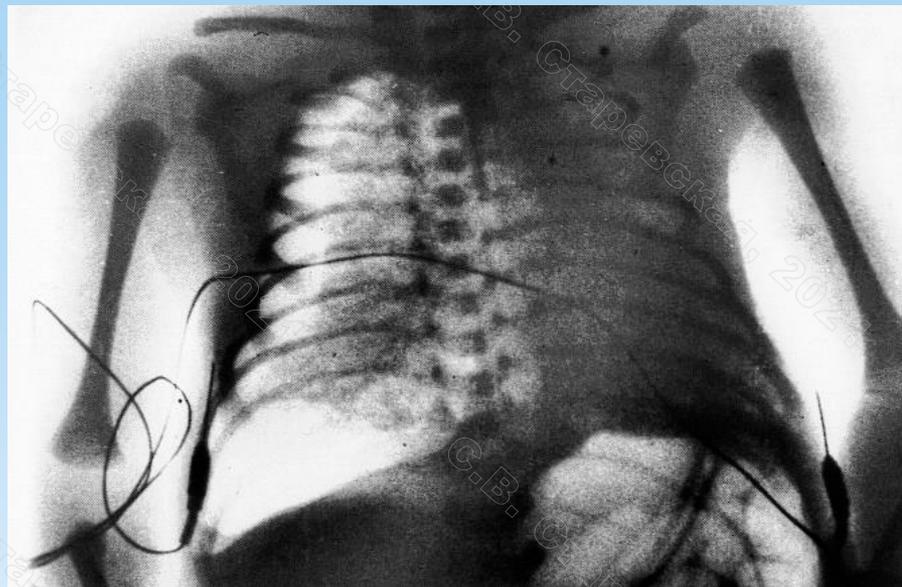
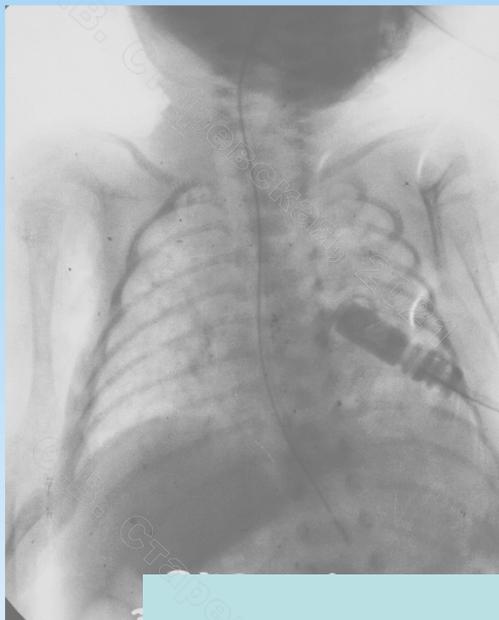
Возраст	Признаки
До 1 года	Высокие концентрации в сыворотке крови интерлейкинов 1 β и 12, повышение экспрессии ММП и их тканевого ингибитора, изменение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза)
До 2–3 лет	Высокая частота ХДН и потенциально летальных бронхиолитов, чаще РСВ-этиологии – обострений заболевания, отличных от обострений бронхиальной астмы, обструктивного бронхита у детей без БЛД
До 2–10 лет	Хроническое лимфоцитарно-нейтрофильное воспаление слизистой оболочки бронхов с повреждением эпителия
До 10 лет	Колонизация респираторного тракта <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , грамотрицательными условно-патогенными бактериями, <i>S. aureus</i>
До 5–18 лет	Снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности, повышение бронхиального сопротивления, остаточного объема легких, акустической работы дыхания, бронхиальная гиперреактивность
До 3–18 лет	Персистирующие изменения на рентгенограммах и КТ грудной клетки (гиперинфляция, неравномерность пневматизации, фиброз, буллы)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

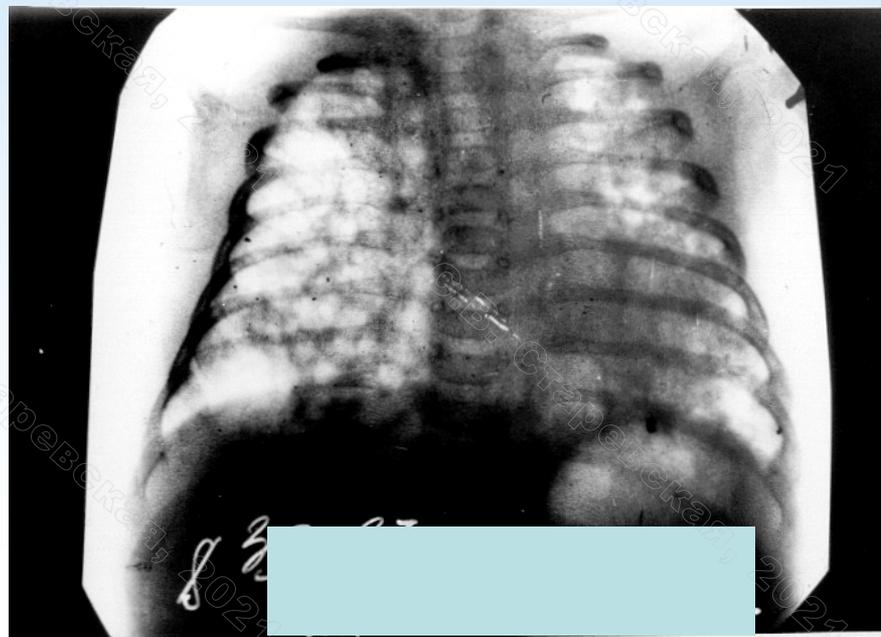
Необходима преемственность между врачами различных специальностей с целью профилактики, ранней диагностики и успешного лечения БЛД, её осложнений и коморбидных состояний.



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет



Недоношенная девочка, рожденная в 32 недели, с массой тела 1080 г, перенесла СДР, осложненный напряженным пневмотораксом справа, с выраженными буллезными изменениями в правом легком, сформировала тяжелое течение БЛД. Выписана из стационара в 7 месяцев, длительно получала мочегонные и повторные курсы СГКС.

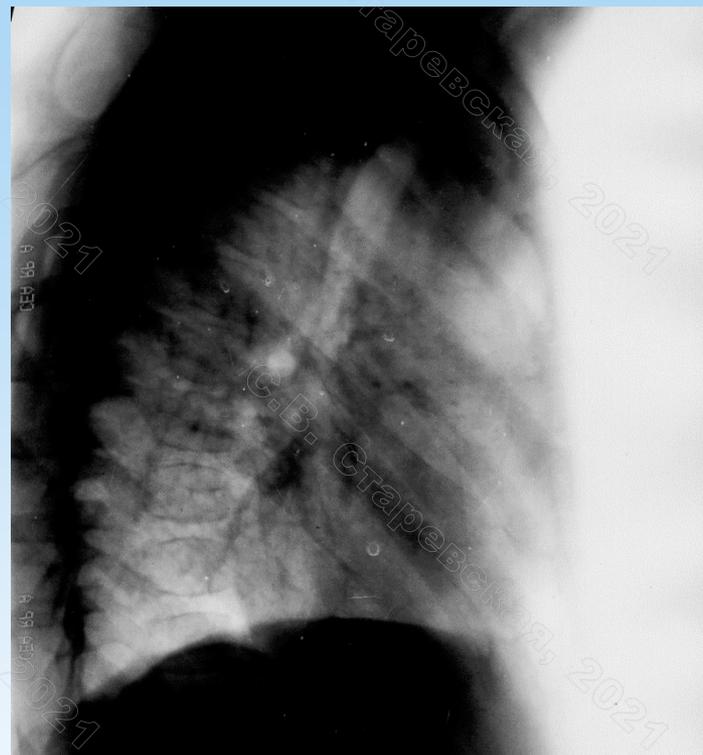
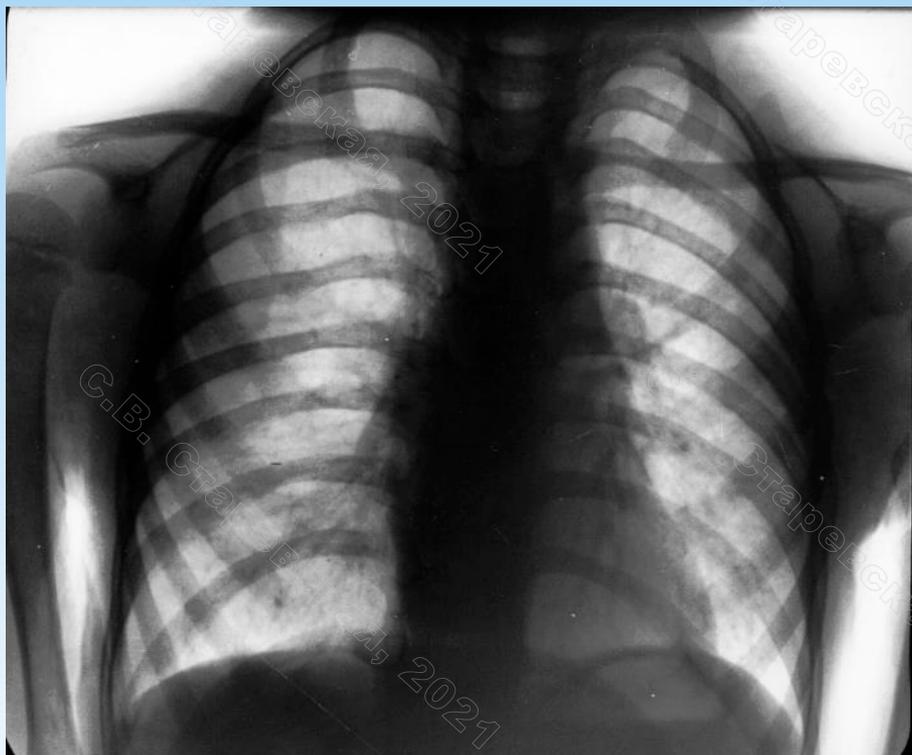


КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет

При объективном осмотре в 1,5 года: физическое развитие ниже среднего, микросоматическое, дисгармоничное (дефицит массы тела), ребенок пониженного питания. Кожные покровы бледные, с выраженным подкожным венозным рисунком, на ощупь сухие, с шелушением на щечках, тургор тканей и эластичность не изменена. Видимые слизистые чистые и розовые. Зубная формула выполнена по возрасту. Грудная клетка — килевидно деформирована, ригидна.



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет



Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, проведенное в 4 года, выявило сохраняющуюся общую гиперинфляцию легочной ткани, усиление и деформацию легочного рисунка, буллезное вздутие S3 правого легкого, фиброателектаз S3 левого легкого, недифференцированные корни, нечеткий контур сердца справа.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет

Девочка без респираторных жалоб. Обучается в школе для слабослышащих, страдает моторной дислалией. Хорошо владеет компьютером, общается посредством интернета с друзьями и родственниками. Эмоционально положительная девочка с творческими наклонностями.

Масса тела — 52 кг, рост 168 см.

Половое развитие по возрасту, Ме с 11 лет.

Сохраняются астеническое телосложение, деформация грудной клетки, физикально — частота дыхания 26 в мин., ослабление дыхания над верхней долей правого легкого.

Рентгенологически — отмечается повышение воздушности верхней доли правого легкого, усиление и деформация легочного рисунка, пластинчатый фиброателектаз в S3 слева, капельное сердце.

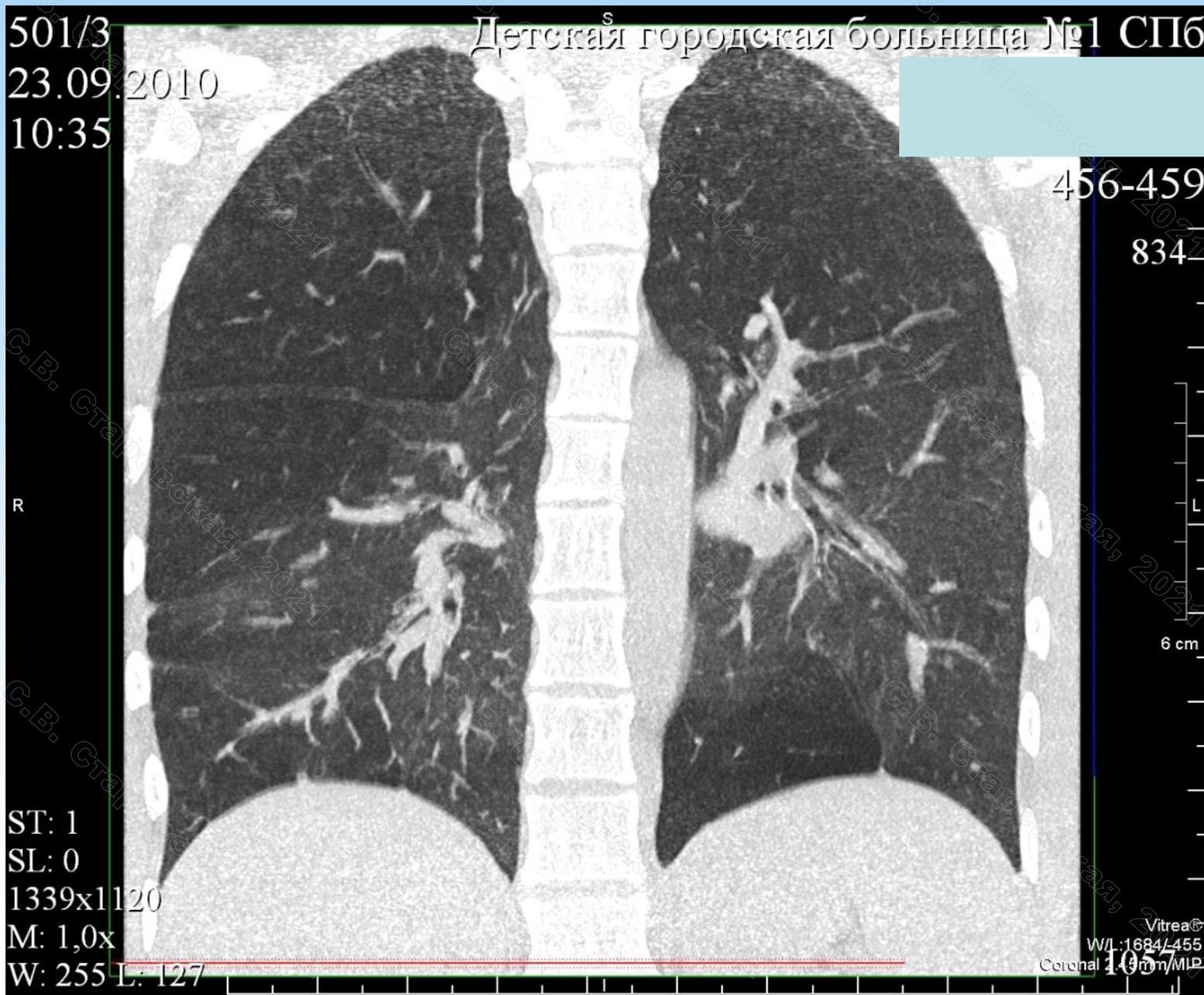
Девочка болеет редко, один-два раза в год, без явлений бронхита с 8-ми летнего возраста.



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет

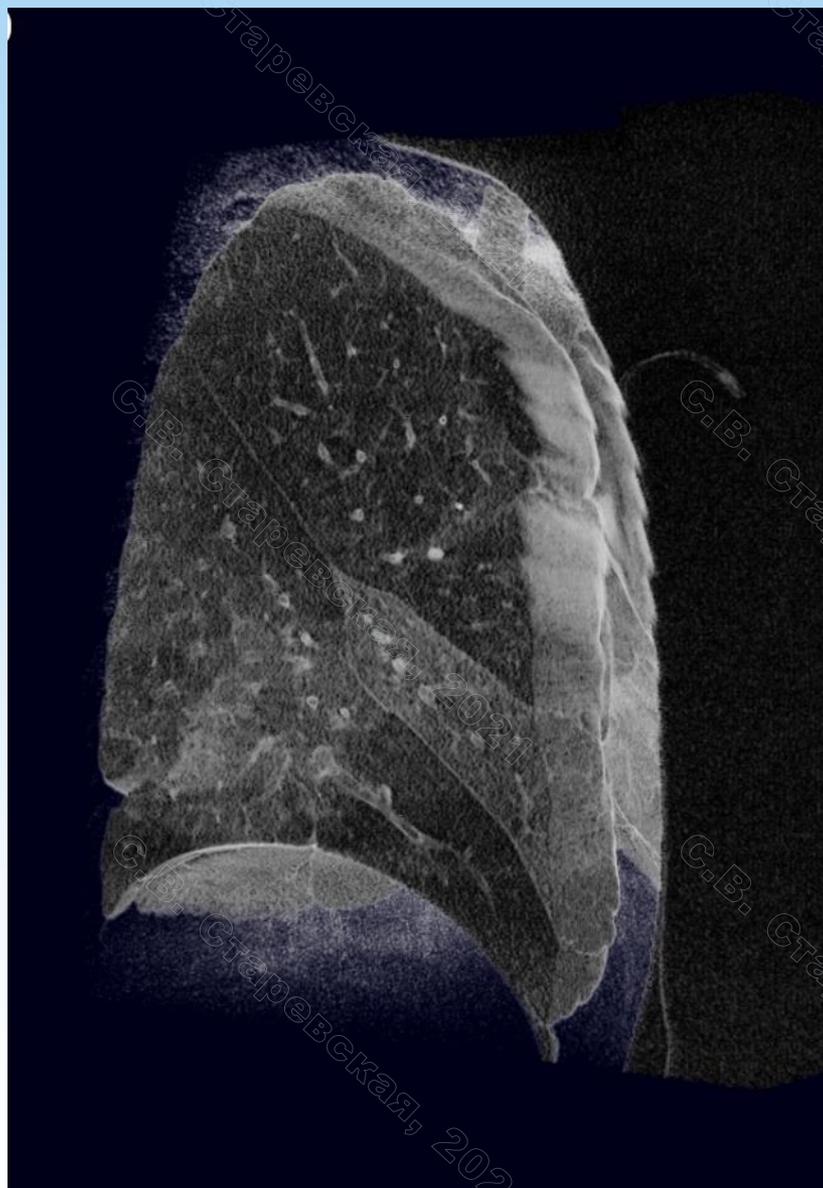
Детская городская больница №1



Детская городская больница №1

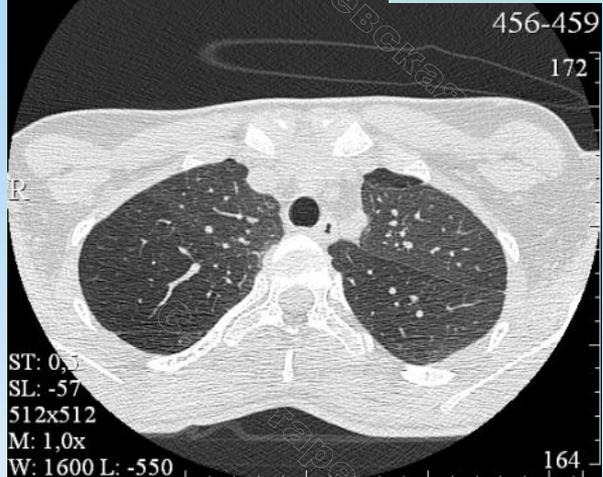


КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет

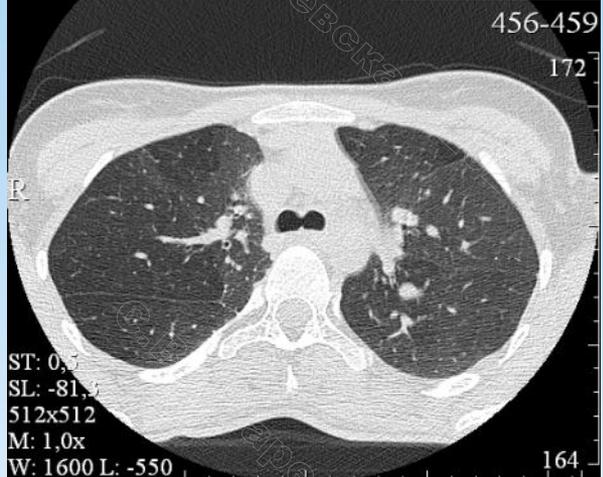


КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет

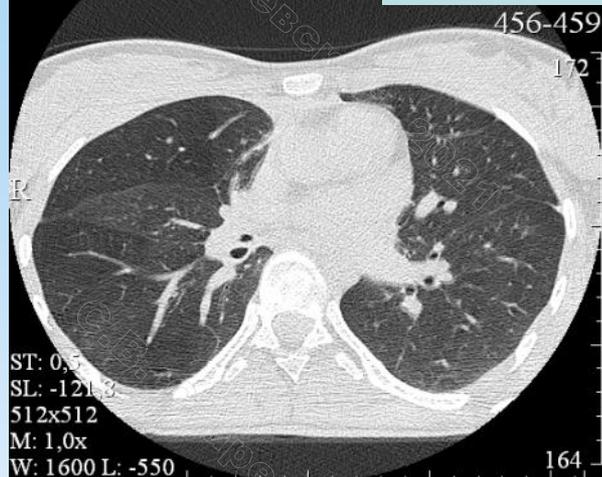
2/992 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:05



2/1073 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:05



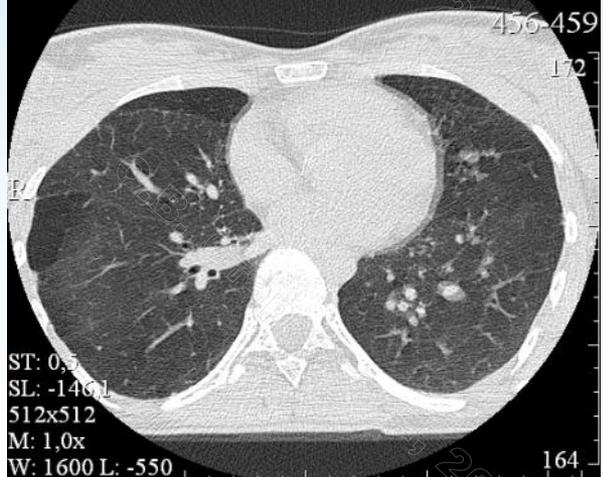
2/1208 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:05



2/1231 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:05



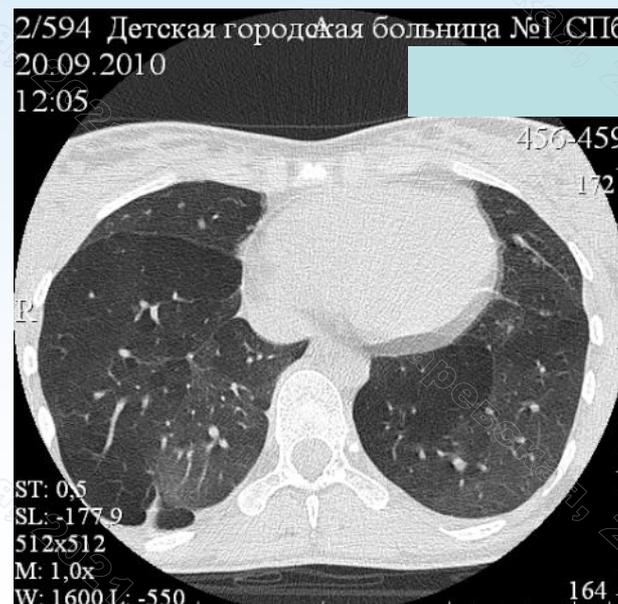
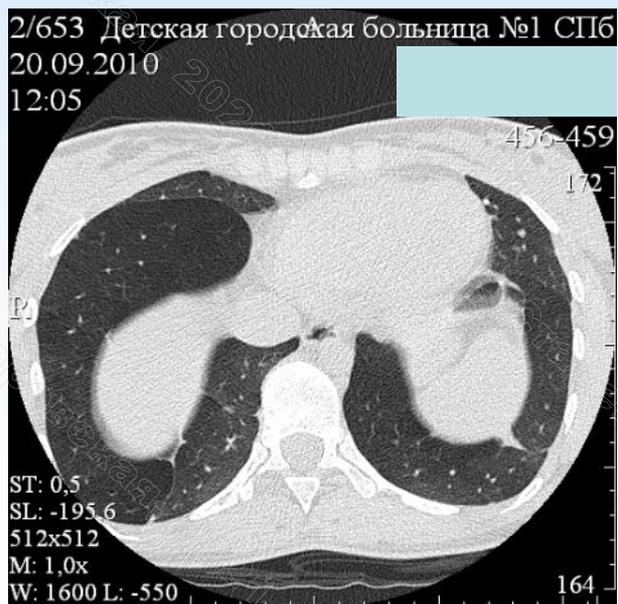
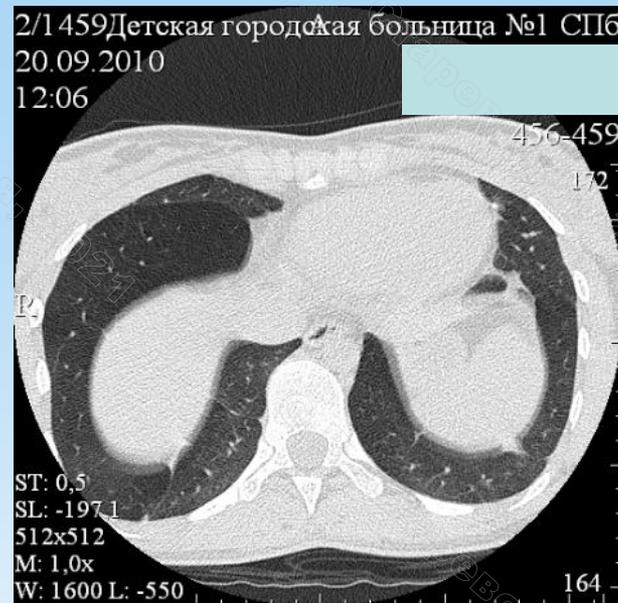
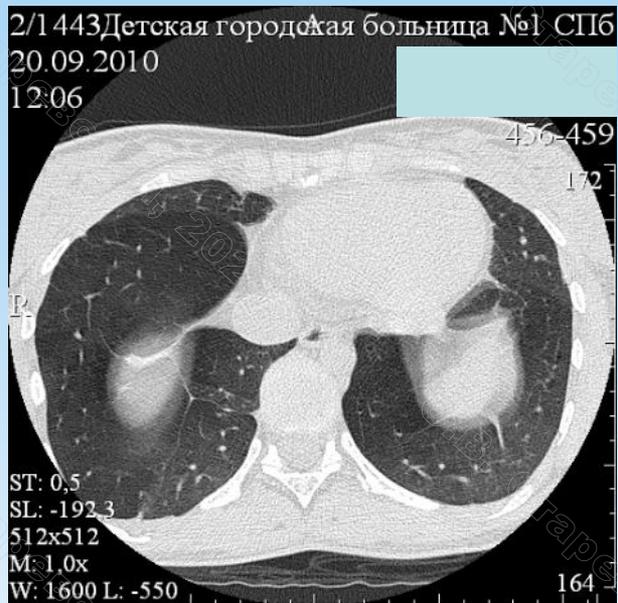
2/1289 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:05



2/1425 Детская городская больница №1 СПб
20.09.2010
12:06



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ: Катя Ф., 17 лет



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ.**

