

Д.Ю. Овсянников¹, И.К. Ашерова², Е.В. Бойцова³, М.А. Беяшова¹,
А.М. Болібок¹, Е.А. Дегтярева¹, Д.А. Кравчук¹, С.В. Старевская⁴, И.Е. Колтунов⁵

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

¹Российский университет дружбы народов, Москва; ²Детская клиническая больница № 1, г. Ярославль;
³НИИ пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, ⁴Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург,
⁵ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, РФ

В статье представлены дискуссионные вопросы, проблемы и достижения в области пульмонологии новорожденных детей, а также вклад отечественных исследований в данный раздел неонатологии и педиатрии. Оценены перспективы внедрения полученных результатов и их научно-практическая значимость. Детально обсуждаются наиболее часто встречающиеся заболевания легких новорожденных – респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия (БЛД) и пневмония. Освещается актуальная проблема осложнений и дифференциальной диагностики БЛД с другими хроническими и интерстициальными заболеваниями легких новорожденных, протекающими под ее маской.

Ключевые слова: респираторные заболевания, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, пневмония, новорожденные дети, неонатология, пульмонология.

D.Y. Ovsyannikov¹, I.K. Asherova², E.V. Boytsova³, M.A. Belyashova¹, A.M. Bolibok¹,
E.A. Degtyareva¹, D.A. Kravchuk¹, S.V. Starevskaya⁴, I.E. Koltunov⁵

ACTUAL PROBLEMS OF NEONATAL PULMONOLOGY

¹People's Friendship University of Russia, Moscow; ²Pediatric Clinical Hospital № 1, Yaroslavl;
³Scientific Research Institute of Pulmonology, Clinical Research Center, First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg, St. Petersburg; ⁴Children's city hospital № 19 named after K.A. Raikhfus, St. Petersburg,
⁵Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article presents discussion questions, problems and achievements in newborns pulmonology and contribution of Russian researches to this section of neonatology and pediatrics. Authors assess prospects of obtained results implementation and their scientific and practical significance. The article discusses in detail the most common newborns lung diseases – respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and pneumonia. It illuminates the actual problem of complications and differential diagnosis of BPD with other chronic and interstitial newborns lung diseases, occurring under its «disguise».

Keywords: respiratory disease, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, pneumonia, newborns, neonatology, pulmonology.

Респираторные нарушения занимают значительное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных детей и во многом определяют показатель младенческой смертности. В большой степени структура заболеваний легких у новорожденных зависит от гестационного возраста (ГВ) и массы тела (МТ) при рож-

дении. Заболеваемость новорожденных респираторной патологией, родившихся с МТ 1000 г и более, в 2014 г. в Российской Федерации составляла 42,7 на 1000 родившихся живыми. У доношенных новорожденных данный показатель составил 18,5, а у недоношенных – 431,4 с преобладанием (309,8) респираторного дистресс-

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Тел.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила 6.06.16, принята к печати 15.07.16.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yuryevich – MD., Head of Pediatrics Department, People's Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8
Tel.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Received on Jun. 6, 2016, submitted for publication on Jul. 15, 2016.

синдрома (РДС) новорожденных [1]. При анализе причин смерти 2 031 474 детей в 187 странах мира в период с 1980 по 2010 гг., проведенном R. Lozano и соавт. (2012), оказалось, что в структуре причин смерти новорожденных лидировали осложнения преждевременных родов, включающие РДС новорожденных и бронхолегочную дисплазию (БЛД), составив 28,6%. На инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) пришлось 6,8% [2].

Респираторный дистресс-синдром

РДС новорожденных имеет ряд синонимов (синдром дыхательных расстройств новорожденных, РДС I типа, болезнь гиалиновых мембран). В нашей стране для обозначения данного заболевания иногда все еще используется термин «пневмопатия», в течении которой выделяются стадии рассеянных ателектазов, отечно-геморрагического синдрома и болезни гиалиновых мембран [3]. Хотя данные стадии и отчетливо коррелируют с патоморфологическими изменениями и патогенетическими механизмами РДС новорожденных, для обозначения заболевания использовать их наименования, как и синонимы, не следует. Гиалиновые мембраны при современном течении РДС новорожденных, модифицируемом введением препаратов экзогенного сурфактанта, выявляются редко и вообще не являются патогномичным признаком заболевания, поскольку могут выявляться на аутопсии у новорожденных, погибших от пневмонии, вызванной *Streptococcus agalactiae* (группы В) [4], а также у более старших детей и у взрослых, погибших от острого РДС («взрослых»), развивающегося как осложнение тяжелой пневмонии или сепсиса. Если при РДС недоношенных новорожденных отмечается первичный интраальвеолярный дефицит сурфактанта вследствие незрелости легких, то в основе острого РДС, встречающегося у доношенных и так называемых поздних недоношенных, родившихся на 34–36-й неделе гестации, лежат вторичный дефицит сурфактанта, его инактивация ингибиторами (белками плазмы, воспалительными медиаторами и продуктами распада клеток) [5]. Кроме того, поздние недоношенные дети не претерпевают нормальных изменений гормонального статуса, свойственного доношенным, что способствует задержке резорбции фетальной легочной жидкости, сближая патогенез респираторных расстройств у них с патогенезом транзиторного тахипноэ новорожденных, которое чаще развивается после операции кесарева сечения.

В последние годы внимание клиницистов было сосредоточено главным образом на глубоко недоношенных детях, в уходе за которыми достигнуты большие успехи. Одновременно с этим во всем мире прогрессивно увеличивается частота преждевременных родов, в основном за счет родов на поздних сроках беременности, которые составляют более 70% всех преждевременных родов и около 9% всех живорожден-

ных [6]. Младенцы, рожденные на сроке гестации 34–36 недель, обычно рассматриваются как достаточно зрелые, имеющие низкий риск заболеваемости и смертности. Однако эпидемиологическими исследованиями, проведенными в последние годы, установлено, что поздние недоношенные в неонатальном периоде имеют высокий риск респираторных осложнений и смертности, которая в 3–4 раза выше, чем у доношенных, в 30% случаев развивают РДС, требующий респираторной поддержки и чаще чем у глубоко недоношенных новорожденных осложняющийся персистирующей легочной гипертензией и синдромом утечки воздуха [7].

Острый РДС у доношенных развивается после тяжелого перинатального повреждения легких вследствие асфиксии, сепсиса, шока, легочного кровотечения или токсических влияний, и так же, как и РДС новорожденных, хотя и в редких случаях, может заканчиваться развитием БЛД.

В 2013 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской коллегии экспертов-неонатологов по РДС новорожденных. В документе последовательно освещены вопросы пренатальной помощи, стабилизации состояния новорожденных в родильном зале, терапии сурфактантом, дополнительного введения кислорода после стабилизации состояния, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в т.ч. неинвазивной. Рассмотрены показания для терапии кофеином, допустимая гиперкапния и постнатальное назначение стероидов, профилактика сепсиса и поддерживающая терапия [8, 9].

Заместительная терапия сурфактантом является решающей в терапии РДС новорожденных. Применение экзогенного сурфактанта является патогенетически оправданным методом лечения, способным повысить эффективность вентиляционных стратегий, а также уровень выживаемости недоношенных новорожденных.

Большинство аспектов применения сурфактанта было изучено в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), многие из которых были проанализированы в систематических обзорах. Сурфактанты произвели революцию в респираторной поддержке в течение последних двух десятилетий – они снижали риск развития пневмоторакса и неонатальную смертность как при профилактическом применении, так и при проведении экстренной терапии у новорожденных с РДС или риском его развития [8].

Было проведено много РКИ для определения лучшего сурфактанта, оптимального времени первого и повторного введения препарата, однако вопрос о выборе лучшего препарата, оптимальной дозы и времени введения у детей с разным ГВ остается не решенным. Кроме того, очень раннее применение постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) привело к изменению показаний к профилактическому введению сурфактанта. Сурфактанты,

в настоящий момент доступные на фармацевтическом рынке России и Европы, приведены в таблице.

Как было указано выше, мнения по поводу сравнительной эффективности натуральных сурфактантов разнятся. Так, в Европейском консенсусе говорится о том, что для терапии РДС порактант альфа в дозе 200 мг/кг лучше, чем порактант в дозе 100 мг/кг или берактант, так как при использовании порактанта быстрее улучшаются параметры оксигенации [8]. В то же время в рекомендациях Американской академии педиатрии указывается, что в настоящее время не очевидно наличие существенных различий в клинической эффективности между натуральными сурфактантами [10]. Данные сравнительных клинических исследований подтверждают, что клинические исходы при применении любых препаратов натуральных сурфактантов одинаковы [11–13].

Бронхолегочная дисплазия и ее осложнения

Осложнением РДС новорожденных и респираторной терапии, которая проводится в связи с ним, является БЛД. По мере снижения смертности новорожденных с экстремально низкой МТ (ЭНМТ) БЛД оказывает все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей. БЛД занимает особое место среди респираторных заболеваний у детей, поражая особый контингент пациентов (преимущественно глубоко недоношенных детей) в процессе лечения с незавершенным процессом развития легких, являясь одновременно проявлением альтерированного онтогенеза и хроническим заболеванием легких (ХЗЛ) [14].

Впервые в отечественную классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей БЛД была включена по инициативе проф. А.В. Богдановой в 1995 г. [15], через 30 лет после первого описания болезни в США W. Northway [16]. При пересмотре данной классификации на 18-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Екатеринбурге в 2008 г. определение БЛД было уточнено, также была предложена классификация заболевания [17]. В последние годы с целью совершенствования медицинской помощи детям с БЛД на разных этапах были разработаны научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия»

Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), Федерации педиатров стран СНГ, Педиатрического респираторного общества (2012), проект протокола по диагностике, профилактике и лечению БЛД Ассоциации неонатологов, РАСПМ, Союза педиатров России (2014), федеральные клинические рекомендации «Ведение детей с бронхолегочной дисплазией» Союза педиатров России и РАСПМ (2014) [18–20].

Вместе с тем, остается ряд научно-практических проблем диагностики, терапии и профилактики БЛД, которые требуют обсуждения. Первой проблемой являются диагностические критерии и классификация заболевания. Несмотря на сравнительно короткую историю с момента описания БЛД, как определение, так и диагностические, классификационные критерии заболевания по мере накопления новых данных, изменения контингента больных и патоморфоза заболевания менялись и продолжают меняться. Согласно диагностическим критериям, предложенным W. Northway и соавт. (1967) [16], E. Bankalary и соавт. (1979) [21], Бюро здоровья матери и ребенка США (1989) [22], обязательным для диагностики БЛД является кислородозависимость в возрасте 28 суток жизни. А.Т. Shennan и соавт. (1988) провели исследование большой группы здоровых новорожденных, которые, по критериям E. Bankalary (1979), могли бы быть отнесены к категории страдающих БЛД, и предположили, что потребность в дополнительном кислороде в 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) может быть более точным предиктором развития БЛД у детей с МТ при рождении менее 1500 г и ГВ менее 32 недель, чем кислородозависимость в 28 суток жизни [23]. С этого времени различными центрами используются оба определения БЛД (состояние кислородозависимости в 28 суток жизни или в 36 недель ПКВ). На преодоление данного противоречия был направлен консенсус, принятый в 2001 г. согласительной конференцией Национального Института детского здоровья и развития человека (NICHD), Национального института легких, крови и сердца (NHLBI) и Офиса редких болезней (ORD) США, в котором при сохранении в качестве критерия диагноза БЛД кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни была пред-

Таблица

Препараты сурфактанта [8]

| Непатентованное название | Торговое название | Источник | Производитель | Доза (объем) |
|--------------------------|-------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Берактант | Сурванта | бычий | Ross Laboratories (США) | 100 мг/кг/дозе (4 мл/кг) |
| Бовактант | Альвеофакт | бычий | Lyomark (Германия) | 50 мг/кг/дозе (1,2 мл/кг) |
| Порактант альфа | Курсурф | свиной | Chiesi Pharmaceutici (Италия) | 100–200 мг/кг/дозе (1,25–1,5 мл/кг) |

принята попытка классификации БЛД по тяжести в зависимости от состояния кислородозависимости в 36 недель ПКВ для детей с ГВ менее 32 недель и в возрасте 56 дней жизни для детей с ГВ более 32 недель гестации, или при выписке, если выписка наступит раньше достижения ребенком указанного возраста, что нашло отражение и в отечественной классификации БЛД [24]. Как показали крупномасштабные катамнестические исследования, использование «двойного» критерия (кислородозависимость в 28 суток и в 36 недель ПКВ) для диагностики и определения тяжести БЛД соответственно позволяет прогнозировать неблагоприятные легочные и неврологические исходы БЛД, включая задержку психомоторного развития [25, 26].

Позднее М.С. Walsh и соавт. предложили «физиологическое определение» БЛД, уточняющее показатель сатурации кислородом крови (SatO_2), для поддержания которого ребенку в указанные сроки оценки (36 недель ПКВ/56 дней жизни, или при выписке) может требоваться дополнительный кислород. Таким показателем была определена $\text{SatO}_2 \geq 90\%$, 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 $\text{O}_2 > 30\%$ в 36 недель ПКВ для поддержания значений SatO_2 90–96%, страдают БЛД. У детей, зависимых от кислорода с $\text{FiO}_2 < 30\%$ или имеющих $\text{SatO}_2 > 96\%$ при дотации дополнительного $\text{O}_2 > 30\%$, 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 $> 89\%$, диагноз БЛД не ставится [27, 28]. Использование данного определения БЛД позволяет снизить частоту диагностики заболевания. Проведение физиологического теста в настоящее время рекомендовано для подтверждения необходимости в кислородной поддержке, так как способно улучшить чувствительность и точность диагностических критериев БЛД [29, 30].

Таким образом, изменения клинической манифестации БЛД в настоящее время привели к тому, что некоторые критерии БЛД предлагается расценивать как устаревшие. В Консенсусе по БЛД NICHD/NHLBI/ORDCША 2001 г. указано, что рентгенологические данные при установлении диагноза и степени тяжести заболевания не играют никакой роли, так как они могут интерпретироваться противоречиво и в рутинной практике не всегда могут быть доступны на определенном этапе жизни ребенка [24]. Устаревшим предлагают считать и основной критерий заболевания – необходимость в кислородной поддержке на 28-й день жизни. Справедливо указывается, что его использование в качестве критерия

имеет множество ограничений. Валидизация этого определения представляется невозможной по следующим причинам: 1) необходимость в кислородной поддержке в 28 дней целиком отдавать на усмотрение врача и не поддерживается никакими количественными физиологическими показателями; 2) единые стандарты назначения кислорода отсутствуют, показания к кислородотерапии варьируют от центра к центру, что сказывается на числе случаев БЛД; 3) чувствительность этого определения снижается с уменьшением ГВ [31]. По мнению E. Bancalari, N. Claire (2006), использование кислорода в определенные временные точки не всегда отражает хроническое легочное повреждение и использование этого показателя, как единственного диагностического критерия, следует избегать. Длительная кислородная поддержка должна демонстрировать именно наличие хронического повреждения легочной ткани. Диагностический критерий, основанный на потребности в кислороде в 36 недель ПКВ, поэтому приобретает широкое одобрение, хотя это менее точный критерий для более зрелых младенцев. Чем больше ГВ, тем менее длительность оксигенотерапии, необходимой для соответствия критериям БЛД [32]. И напротив, необходимость в кислородной поддержке в возрасте 1 месяца у недоношенных, рожденных в 24–25 недель гестации, часто отражает не легочное повреждение, а незрелость легкого. Действительно, если диагностировать БЛД на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток, то практически у всех детей с ЭНМТ при рождении будет БЛД, поскольку трудно представить младенца МТ менее 1000 г, не требующего респираторной поддержки и/или дополнительной дотации кислорода в этом возрасте.

Согласно современной отечественной классификации, БЛД подразделяется по форме (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая) и периоду болезни (обострение, ремиссия), отдельно выделяются осложнения. Формы заболевания, являющиеся по сути его отдельными фенотипами, выделяются в нашей классификации вслед за классификацией БЛД Американского торакального общества (ATS) 2003 г. [33]. Однако в практической деятельности точное разделение данных форм затруднительно. Кроме того, как показали результаты морфологических исследований, в разных отделах легких у одного и того же ребенка могут определяться морфологические признаки как классической, так и новой формы заболевания [34]. Рентгенологические признаки очень субъективны и не всегда могут быть критериями диагностики, особенно новой БЛД. Неправомочно диагностировать новую форму БЛД на основании только факта применения заместительной терапии препаратами сурфактанта. В современных условиях синонимом «новой БЛД» является

скорее «легкая БЛД», а не «постсурфактантная». Необходимо также учитывать возможность трансформации в ходе развития заболевания новой формы в классическую, например, на фоне пневмонии и других заболеваний, требующих ужесточения параметров и пролонгации ИВЛ. Таким образом, оценивая накопленный опыт использования классификации БЛД в нашей стране, следует заключить, что в настоящее время при формулировке диагноза выделение формы заболевания представляется нецелесообразным. Также спорным представляется в существующей отечественной классификации БЛД выделение 3 групп критериев тяжести (анамнестические, клинические, рентгенографические), несмотря на доказанную их сопоставимость у детей первого года жизни [14]. Очевидно, при определении тяжести наибольшее значение имеют анамнестические критерии. Вызывает закономерный вопрос существование легкой (клинически) БЛД. Складывается впечатление, что пациенты с легкой БЛД не нуждаются в лечении, а сама БЛД легкой степени тяжести не имеет клинического значения, отражая закономерный, естественный процесс роста и развития легких недоношенного ребенка, в который не следует вмешиваться и тем более лечить. Требуется уточнение понятия «обострение БЛД» и определение его диагностических критериев.

Другой терапевтической проблемой БЛД является широкое и длительное назначение данным пациентам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). До настоящего времени нет данных о том, что использование ИГКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания и улучшает исходы, хотя оно может ускорять экстубацию у некоторых пациентов [35–38]. Вместе с тем некоторые исследователи полагают, что противовоспалительные препараты, назначаемые регулярно пациентам с симптоматической БЛД, уменьшают ее признаки, потребность в терапии бронхолитиками, улучшают функцию легкого [33, 39]. Нами получены доказательства, что длительное назначение будесонида (пульмикорта) в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии детям с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, уменьшает выраженность симптомов дыхательной недостаточности (ДН), модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести [40]. Одним из возможных объяснений положительного влияния ИГКС на снижение числа инфекционно-индуцированных обострений БЛД является эффект стероидов на молекулы адгезии, в частности, усиление down-регуляции растворимой молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 – рецептора, ответственного за взаимодействие «риновирус-эпителиальная клетка» [41]. Кроме того, как

показало исследование И.В. Давыдовой (2010), данная терапия снижает уровень ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [42].

ИГКС находят широкое применение у детей первых лет жизни с БЛД после неонатального периода, что обусловлено воспалительной природой заболевания. В приоритетных отечественных исследованиях доказана персистенция воспаления респираторного тракта у детей с БЛД после неонатального периода, в грудном и раннем возрасте и старше, что может поддерживать повреждение легких, нарушать их развитие, обуславливая тяжесть течения и неблагоприятные исходы болезни. Цитоморфологические исследования бронхоальвеолярных смывов пациентов с БЛД продемонстрировали, что в течение 2–7 лет у больных сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [43]. О хроническом воспалении низкой интенсивности с активацией клеточного звена иммунитета у детей с БЛД первых лет жизни свидетельствуют высокие концентрации в сыворотке крови интерлейкинов IL1 β и IL12, компенсаторно-приспособительные изменения активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) с отсутствием интенсификации свободно-радикальных процессов [44].

Наиболее сложным представляется вопрос о длительности назначения ИГКС, которая на практике составляет от нескольких дней до нескольких лет. Так, по данным S. Mesconen (2003), в 1990-е гг. в Финляндии 94% детей с БЛД получали ИГКС в возрасте до одного года и 63% до 2 лет [45]. Частота назначения ИГКС детям первого года жизни в Белоруссии составила 22% [44]. По нашим данным, в 2000–2010 гг. в Москве на амбулаторном этапе ведения ИГКС получали 40,4% детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД курсом от 5 мес до 3 лет (в среднем 11,25 \pm 3,17 мес).

Вместе с тем,стораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, что может быть особенно опасно у недоношенных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективность/безопасность ИГКС для профилактики и лечения БЛД у недоношенных детей. Будесонид (пульмикорт) относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД, разрешен у детей в возрасте старше 6 месяцев. Его назначение младенцам с БЛД возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с БЛД, 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 ГВ при рождении); 2) только при классической форме БЛД; 3) только при наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы); 4) при осложнении БЛД легочной гипертензией (ЛГ) и/или легочным сердцем (ЛС); 5) при отсутствии иммунопрофилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ); 6) при развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы (БА), облитерирующего бронхоолита. ИГКС нельзя назначать детям с легкой БЛД, ее новой формой, при отсутствии симптомов поражения респираторного тракта, в т.ч. во время ОРЗ [20]. Таким образом, показания для использования ИГКС в качестве контролирующей (базисной) терапии БЛД, по сравнению с предыдущими рекомендациями [18], сужены.

Одной из причин изменения наших подходов к назначению ИГКС в качестве средств профилактики обострений БЛД явилось появление паливизумаба – препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ, самого частого этиологического фактора тяжелых бронхоолитов у недоношенных детей, детей с БЛД и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Как показали наши наблюдения, РСВ-бронхоолит у недоношенных детей с/без БЛД в настоящее время протекает тяжело за счет развития ДН, требуя лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в половине случаев, проведения кислородотерапии (80%) и ИВЛ (25%) [46]. Данные показатели сопоставимы или даже превышают аналогичные, полученные в зарубежных исследованиях, выполненных в период с 1992 по 2002 гг., о течении РСВ-бронхоолита у детей данных групп риска тяжелого течения инфекции [47–49]. Отличием от этих исследований явился факт отсутствия летальных исходов среди наблюдавшихся нами 40 недоношенных детей, перенесших РСВ-бронхоолит. Вместе с тем регоспитализация в ОРИТ, повторные ИВЛ или назначение кислородотерапии всегда серьезны, как для данных пациентов, так и для их врачей и родителей. Особую опасность представляют нозокомиальные вспышки РСВ-инфекции у недоношенных детей, из наблюдавшихся нами пациентов такой вариант инфекции имел место почти в половине (18) случаев [46, 50].

Паливизумаб – высокоэффективное и безопасное средство пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска. С момента регистрации препарата в нашей стране в 2010 г. более 7000 детей групп риска получили данный препарат. Уже первое исследование по итогам введения паливизумаба в эпидемический сезон 2011/2012 г. в Москве продемонстрировало снижение частоты ИНДП у детей всех групп риска (недоношенные дети, дети с БЛД и ВПС) в 4,57 раза, госпитализаций в связи с ИНДП – в 4,52 раза после иммунизации пали-

визумабом. При этом максимальная эффективность иммунизации была установлена у детей с БЛД, у которых данные показатели снижались соответственно в 4,39 раза и в 6,8 раз. Частота ИНДП у недоношенных детей без БЛД снизилась в 3,64 раза, частота госпитализаций в связи с ИНДП – в 2,1 раза [51]. Проблемными иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей групп риска с помощью препарата паливизумаб, которые были выявлены по итогам 4 сезонов, являются недостаточная осведомленность родителей пациентов и медицинских работников в отношении опасности РСВ-инфекции, ее эпидемиологии и возможности эффективной профилактики. Также требуют своего решения вопросы единого регистра детей-кандидатов для иммунопрофилактики, оценки ее эффективности в ходе реализации программ, трудности маршрутизации пациентов [52].

Еще одним грозным осложнением БЛД, явившимся основной причиной смерти больных, описанных W. Northway и соавт. (1967) [16], является ЛГ, иногда сопровождающаяся развитием ЛС. По результатам собственных исследований при проведении эхокардиографии (ЭХОКГ) 100 младенцам с БЛД частота ЛГ составила 23%, при этом у 11% данных детей показатель систолического давления в легочной артерии (СДЛА) составил 36–50 мм рт. ст. и у 12% детей СДЛА превышало 50 мм рт. ст. У 9 детей с тяжелой БЛД диагностировано ЛС, при этом у всех этих детей СДЛА превышало 50 мм рт. ст. [53]. Аналогичная частота ЛГ (23%) у детей с БЛД была установлена датскими исследователями [54]. Для подтверждения наличия ЛГ у пациентов с формирующейся/сформированной БЛД рекомендуется раннее выполнение ЭХОКГ недоношенным детям с тяжелым РДС, которым необходимы длительная ИВЛ, а также дополнительная кислородная терапия, в особенности с $F_iO_2 > 0,3$. В большой степени это касается тех новорожденных, у матерей которых во время беременности развились маловодие и задержка внутриутробного развития плода, являющаяся фактором риска развития тяжелой ЛГ и неблагоприятного исхода [55]. Другим способом скрининга ЛГ является проведение ЭХОКГ каждому пациенту со среднетяжелой/тяжелой БЛД в 36 недель ПКВ, т.е. нуждающемуся в этом возрасте в кислородотерапии [56].

Несмотря на прогресс в понимании этиологии и патогенеза заболевания, совершенствовании методов терапии и профилактики, частота БЛД, как по зарубежным, так и по отечественным данным, даже при их разрозненности, не имеет тенденции к снижению [57–59]. Более того, по мере роста больных функциональные и морфологические изменения в легочной ткани персистируют, и в настоящее время считается доказанным, что дети, перенесшие БЛД, либо недоношенные без БЛД, составляют группу риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких

(ХОБЛ) во взрослом состоянии [60, 61]. Сложнее обстоит дело с определением исходов БЛД в детском возрасте. До проведения полноценного исследования функции внешнего дыхания (до 7-летнего возраста) определить функционально исход БЛД невозможно. При персистенции респираторных симптомов, вероятно, наиболее частым исходом БЛД является облитерирующий бронхолит, о чем свидетельствуют наши собственные наблюдения [62, 63]. Вместе с тем с учетом большой лучевой нагрузки показания для проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у детей с БЛД должны быть ограничены, как это и рекомендуется последними согласительными документами [19, 20].

Сложным является вопрос об отношении БЛД и БА. В целом в настоящее время считается доказанной нозологическая самостоятельность БЛД и, несмотря на наличие некоторого сходства БЛД с тяжелой БА, термин «бронхиальная астма» у детей с БЛД может использоваться с большой осторожностью. Это два отдельных заболевания с некоторыми сходными симптомами, но с отличными воспалительными механизмами развития, патоморфологией, факторами риска, ответом на лечение и естественным течением, поэтому БА не является исходом БЛД [14]. Под нашим наблюдением в Москве за период с 2004 по 2015 гг. находились 921 ребенок с БЛД, из них у 45 была диагностирована БА, что составило 4,9%. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями Международных рекомендаций по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) 2006 г. [64]. Возраст пациентов (28 мальчиков и 17 девочек) варьировал от 7 месяцев до 14 лет (средний возраст $6,5 \pm 3,8$ лет). Все дети были недоношенными, рожденными на 23–34-й (в среднем $29,2 \pm 2,7$ нед) неделе гестации с МТ при рождении от 630 до 3420 г (в среднем $1410,4 \pm 543,6$ г). Продолжительность инициальной респираторной терапии составляла в среднем 28,55 дней. Потребность в кислороде сохранялась до 36–45 ($36,3 \pm 4,2$) недель ПКВ. Манифестация БА у 31 (68,8%) ребенка отмечалась в первые 3 года жизни. О развитии БА свидетельствовало возобновление эпизодов бронхообструктивного синдрома (БОС) после продолжительной ремиссии БЛД (до 6 месяцев), при этом БОС характеризовался типичными для БА клиническими проявлениями (внезапное возникновение после контакта с аэроаллергенами, провокации ОРЗ, отсутствие лихорадки или субфебрилитет, быстрое купирование бронхолитиками и после прекращения контакта с аллергенами). У всех больных отмечался отягощенный семейный аллергоанамнез. Сенсibilизация к аэроаллергенам была выявлена у большинства пациентов с БА. Детям с БА назначается базисная (контролирующая) терапия в соответствии с общими принципами лечения заболевания.

На этой же большой когорте 921 пациентов с БЛД были прослежены основные тренды патоморфоза БЛД за последние 15 лет. За анализируемый период статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился средний ГВ больных с 29,5 до 27,8 нед, выросло количество детей, рожденных от многоплодных беременностей; уменьшились средние значения МТ при рождении детей, у которых развивается БЛД, с 1400 до 1100 г ($p = 0,2$); средняя продолжительность ИВЛ увеличилась с 28 до 36 дней (данные статистически недостоверны); средняя длительность базисной терапии ИГКС сократилась с 14 до 7 мес. Зафиксированы статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты регистрации тяжелой ЛГ и снижение среднего возраста диагностики БА у детей с БЛД с 4,5 до 2 лет.

В связи с патоморфозом заболевания и изменением наших представлений о течении БЛД, вероятно, требует пересмотра и вопрос необходимости длительного амбулаторного наблюдения детским пульмонологом данных больных. В современных условиях, по сравнению с ранними рекомендациями [14, 18], в данном наблюдении могут нуждаться следующие категории пациентов: 1) больные с тяжелой БЛД, т.е. находившиеся на ИВЛ/СРАР в 36 недель ПКВ или в 56 дней жизни (в зависимости от ГВ) при наличии респираторных симптомов; 2) больные с клиническими признаками хронической ДН (тахипноэ, одышка); 3) больные с ЛГ; 4) дети с БЛД, перенесшие острый бронхолит или обострение заболевания; 5) больные с возобновлением респираторных симптомов, повторных эпизодов БОС после «светлого промежутка», что характерно для развития БА и требует ее исключения.

Перспективными направлениями исследования БЛД можно считать изучение патогенеза, в т.ч. молекулярно-генетических механизмов развития заболевания [34, 42, 44, 65–68], апноэ и периодического дыхания при БЛД [69], вклада гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в формирование болезни [70], новых методов сурфактантной и иной терапии, основанной на принципах доказательной медицины, включая нутритивные стратегии [71–73]. Отрадно, что в последние годы в нашей стране были выполнены данные фундаментальные и практические работы, обогащающие наши представления о заболевании, подходах к его терапии и профилактике, а значит способствующие улучшению прогноза наших маленьких пациентов.

К сожалению, неразрешенной медицинской проблемой в отечественной службе помощи больным ХЗЛ является обеспечение пациентов с тяжелой ДН источниками кислорода, прежде всего концентраторами кислорода, и аппаратами для респираторной поддержки в домашних условиях. Это касается детей с тяжелой БЛД, осложненной хронической ДН, и больных с нервно-мышечными заболеваниями, муковисцидозом, идиопатической ЛГ и некоторыми другими забо-

лечениями. Для кислородзависимых пациентов необходимо бесплатное обеспечение указанными приборами, которое может проводиться с привлечением благотворительных фондов.

Другие хронические и интерстициальные заболевания легких новорожденных

БЛД – самое частое ХЗЛ у новорожденных. Однако, кроме БЛД, в эту группу также входят синдром Вильсона–Микити (СВМ) с самостоятельными диагностическими критериями [17, 74] и другие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Как и БЛД, СВМ поражает в основном недоношенных детей. Другие ИЗЛ встречаются независимо от ГВ, частота недоношенных детей среди пациентов с данными заболеваниями сопоставима с частотой преждевременных родов в популяции. Если еще совсем недавно мы считали, что у каждого кислородозависимого ребенка необходимо исключать БЛД [14], то сегодня мы понимаем, что причины пролонгированной кислородозависимости многообразны и включают, помимо БЛД, другие ИЗЛ, такие как нарушения роста и развития легких, врожденный дефицит и дисфункция белков сурфактанта, в т.ч. синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», легочный интерстициальный гликогеноз, нейроэндокринная гиперплазия (доброкачественное тахипноэ) младенцев, которая иногда может манифестировать и в неонатальном периоде [75–79]. В настоящее время полагают, что ИЗЛ встречаются в любом возрасте, но у детей они не менее чем в половине случаев связаны с периодом новорожденности и первыми годами жизни. По данным первого многоцентрового амбиспективного исследования структуры ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни в нашей стране, из 68 пациентов 24 (35%) составили новорожденные дети [77]. Незаменимую помощь в дифференциальной диагностике ИЗЛ оказывает КТ органов грудной клетки [80], в ряде случаев может потребоваться проведение биопсии легких, генетического исследования. К заболеваниям, для диагностики которых достаточно проведения генетического обследования, относятся, по заключению экспертов ATS (2013), врожденные дефициты белков сурфактанта, т.е. мутации в генах, кодирующих белки сурфактанта В и С (*SFTPB*, *SFTPC*), АТФ-связывающего мембранного кассетного белка А3 (*ABCA3*); синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», при котором обнаруживают мутации в гене, кодирующем фактор транскрипции щитовидной железы-1 (*NKX2.1*), и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (делеции в гене *FOXF1*) [81].

Сложность проведения дифференциального диагноза со всеми перечисленными заболеваниями и БЛД связана с возможностью их одновременного наличия у одного больного и коморбидностью с БЛД. Так, у детей с БЛД одновременно могут быть диагностированы син-

дром Дауна, первичная легочная гипоплазия, синдром Жёна, нейроэндокринная гиперплазия младенцев, как показали наши наблюдения [75, 77, 82], или муковисцидоз. При анализе частоты назначения паливизумаба 19 548 детям групп высокого риска РСВ-инфекции в 2000–2004 гг. 91 ребенок с муковисцидозом получил данный препарат, при этом среди детей данной группы у 32 (35,2%) детей с муковисцидозом была также БЛД [83]. Кроме перечисленных причин респираторных расстройств, некоторые пороки развития органов дыхания, диагностируемые бронхологически или при проведении КТ органов грудной клетки, могут быть причиной ДН у новорожденных [84]. Манифестируют в неонатальном периоде клиникой РДС новорожденных и некоторые другие орфанные заболевания легких, например, первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), обычно диагностируемая гораздо позже. По наблюдениям Т. Mullowney и соавт. (2014), ПЦД может являться причиной кислородозависимости в неонатальном периоде. Из 46 пациентов с ПЦД 39 (84%) нуждались в кислородотерапии, причем ее продолжительность была статистически значимо более длительной, чем в контрольной группе (15,2 против 0,8 сут, $p < 0,01$), симптомы РДС при ПЦД появлялись позднее по сравнению с новорожденными контрольной группы (медиана 12 ч против 1 ч, $p < 0,001$), у больных ПЦД более часто, по сравнению с контрольной группой, были диагностированы коллапс доли легкого и зеркальная транспозиция органов (70 и 48% против 0 и 0%, $p < 0,001$). По заключению авторов, зеркальная транспозиция органов, коллапс доли легкого либо потребность в кислородотерапии в течение >2 суток обладали чувствительностью 87% и специфичностью 96% в отношении ранней диагностики ПЦД [85]. У новорожденных описаны случаи легочного альвеолярного микролитиаза [86], гистиоцитоза из клеток Лангерганса [87].

Пневмонии новорожденных

Из острых заболеваний у новорожденных детей наибольшее значение имеет пневмония, которая в зависимости от сроков и условий развития может быть врожденная (с трансплацентарным или интранатальным инфицированием), нозокомиальная, ИВЛ-ассоциированная, внебольничная. Вместе с тем, поскольку под госпитальной пневмонией понимают заболевание, развившееся через 48 ч и позднее после госпитализации, то при выявлении пневмонии у новорожденных, находящихся в стационаре, в возрасте старше 2 суток достаточно трудно провести дифференциальную диагностику между нозокомиальной и врожденной пневмонией (ВП), критерием которой является манифестация в первые 72 ч жизни [88]. Условия возникновения, наиболее важные для проведения эмпирической антибиотикотерапии пневмонии, не учитываются во все еще использу-

емой иногда рабочей классификации пневмоний новорожденных, предложенной в 1975 г. К.А. Сотниковой и Н.А. Пановым [3]. Данная классификация внесла большой вклад в понимание механизмов, диагностику и лечение пневмонии у новорожденных, однако в настоящее время не может быть рекомендована к использованию и требует пересмотра.

В 1996 г. А.Г. Антоновым и соавт. были впервые предложены диагностические критерии ВП, которые учитывали особенности клинической диагностики в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [89]. В настоящее время данными критериями, представленными в Национальном руководстве по неонатологии [88], рекомендуется руководствоваться при установлении диагноза. Однако при использовании данных критериев было выявлено, что часть из них в практической деятельности врача-неонатолога встречается крайне редко. В.В. Зубков и соавт. (2012), используя данные критерии диагностики ВП, на основании изучения 1200 историй болезней определяли чувствительность и специфичность каждого признака, а также их значимость в ранге диагностической ценности. Было установлено, что наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладают такие диагностические признаки ВП, как дыхательные нарушения, усиление бронхосудистого рисунка на рентгенограммах легких, уровень прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови, определение потенциального возбудителя в верхних дыхательных путях при микробиологическом исследовании, воспалительные изменения в клиническом анализе крови. В то же время остальные критерии (воспалительные изменения в плаценте, гепатоспленомегалия, очаговые тени и снижение прозрачности на рентгенограммах органов грудной клетки, тромбоцитопения) продемонстрировали низкую чувствительность при высокой специфичности. Авторы связывают патоморфоз ВП и редкость выявления ее классических признаков с уменьшением ГВ больных, ранним проведением респираторной терапии, введением препаратов сурфактанта и ранним началом антибактериальной терапии «по подозрению» [90].

В целом, однако, складывается впечатление

о чрезвычайно высокой гипердиагностике ВП у новорожденных в нашей стране, под «маской» данного диагноза скрываются нередко другие заболевания (постнатальные нозокомиальные и аспирационные пневмонии, сепсис, синдром аспирации мекония, транзиторное тахипноэ новорожденных и др.). По данным В.В. Зубкова и соавт. (2012), частота гипердиагностики ВП составила 33% [90]. Косвенно о гипердиагностике ВП могут свидетельствовать и статистические показатели. По данным уже цитированного статистического отчета, заболеваемость новорожденных, родившихся с МТ 1000 г и более, ВП в 2014 г. в РФ составляла 9,9 на 1000 родившихся живыми [1], для сравнения аналогичный показатель в Германии в конце 1990-х гг. был всего 1,6 [91].

Заключение

В одной публикации невозможно отразить все аспекты пульмонологии новорожденных. За рамками данной статьи остались такие респираторные заболевания новорожденных, как синдром аспирации мекония, синдром утечки воздуха, транзиторное тахипноэ новорожденных, врожденные пороки развития органов дыхания, манифестирующие в неонатальном периоде, персистирующая ЛГ новорожденных, апноэ новорожденных, синдром врожденной центральной гиповентиляции («проклятья Ундины»), врожденная диафрагмальная грыжа, плевральный выпот, основной причиной которого у новорожденных является хилоторакс, и ряд других, нашедших отражение в публикациях [88, 92–95]. Вместе с тем представленные данные свидетельствуют о том, что пульмонология неонатального периода в настоящее время становится самостоятельным разделом педиатрической пульмонологии с целым кругом только ей присущих нозологических форм и проблем. Тот факт, что истоки ХЗЛ у детей и, как мы сейчас понимаем, у взрослых, нередко лежат в неонатальном периоде, обуславливает необходимость тесного взаимодействия неонатологов и пульмонологов, преемственность последующего ведения и наблюдения пульмонологами детей и далее взрослых, перенесших респираторные нарушения в периоде новорожденности.

Литература

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2015: 164. <http://demoscope.ru/weekly/2016/0671/biblio05.php> (дата обращения 25.05.2016)
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De

Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock

C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, DeLeón FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, Al Mazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2111–2128.

3. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных. М.: Медицина, 1975.

4. Ablow RC, Driscoll SG, Effman EL, Gross I, Jolles CJ, Uauy R, Warshaw JB. A comparison of early-onset Group B streptococcal neonatal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 65–70.

5. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 35–41.

6. Loftin RW, Habli M, Snyder C, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late Preterm Birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2010; 3 (1): 10–19.

7. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (9): 16273–16279.

8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL. European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353–368.

9. Овсянников Д.Ю. Европейский консенсус по респираторному дистресс-синдрому пересмотра 2013 года. *Педиатрия.* 2015; 94 (1): 100–105.

10. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 156–163.

11. Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 779–784.

12. Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon M. Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *J. Pediatr.* 2013; 163: 955–960.

13. Rao PS, Kohan S, McMichael R, McMichael J, French N, Zhang G, Simmer K. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: A retrospective cohort study. *J. Paediatr. Child Health.* 2013; 49 (10): 839–844.

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

15. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996; 2: 52–55.

16. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia.* *N. Engl. J. Med.* 1967; 276 (7): 357–368.

17. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009.

18. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». М.: Оригинал-макет, 2012.

19. Антонов А.Г., Бойцова Е.В., Володин Н.Н., Гребенников В.А., Давыдова И.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Левадная А.В., Овсянников Д.Ю., Петрова Н.А., Рынди А.Ю., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; 1 (3): 161–175.

20. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией: федеральные клинические рекомендации. Союз педиатров

России, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. М.: Педиатръ, 2014.

21. Bankalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon G. Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. *J. Pediatr.* 1979; 95: 819–823.

22. Bureau of Maternal and Child Health Resources. Guidelines for the care of children with chronic lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 6 (3): 3–4.

23. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988; 82 (4): 527–532.

24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1723–1729.

25. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wraage LA, Poole K. Validation of National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116 (6): 1353–1360.

26. Hjalmarsen O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2005; 146: 86–90.

27. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2003; 23 (6): 451–456.

28. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004; 114 (5): 1305–1311.

29. Kair LR, Leonard DT, Anderson JM. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics in Review.* 2012; 33 (6): 255–263.

30. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (3): 146–153.

31. Polin RA, Yoder MC. Workbook in Practical Neonatology. 5 ed. Elsevier Health Science, 2014: 169–183.

32. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (4): 164–170.

33. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, Kleinman R, Klijanowicz A, Martinez F, Ozdemir A, Panitch HB, Nickerson B, Stein MT, Tomezsko J, Van Der Anker J. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (3): 356–396.

34. Панченко А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2015.

35. Lister P, Iles R, Shaw B, Cucharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1999; 4: CD002311.

36. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD002057.

37. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, Lachance C, St-Onge O, Fougères A, Belanger S, Caouette G, Proulx E, Racine MC, Piedboeuf B. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 115: 566–572.

38. Pantalitschka T, Poets CF. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology.* 2006; 41: 703–708.

39. Yuksel B, Greenough A. Randomised trial of inhaled steroids in preterm infants with respiratory symptoms at follow up. *Thorax.* 1992; 47: 910–913.

40. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 4: 10–16.

41. Terajima M, Yamaya M, Sekizawa K, Okinaga S, Suzuki T, Yamada N, Nakayama K, Ohrui T, Oshima T, Numazaki Y., Sasaki H. Rhinovirus infection of primary cultures of tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL1-beta. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 749–759.

42. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.

43. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгено-

логические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.

44. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2010.

45. Mesconen S, Eronen M, Malmberg LP, Turpeinen M, Kari MA, Hallman M. Controlled trial of dexamethazone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.

46. Кришминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 2.

47. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, Chetcuti PA, Shaw NJ, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 463–468.

48. Navas L, Wang E, Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J. Pediatr.* 1992; 121 (3): 348–354.

49. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatrica.* 2002; 91: 593–598.

50. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Рюмина И.И., Кришминская И.В., Орловская И.В. Нозокомиальный респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей: особенности течения, лечение и профилактика в реальной клинической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 68 (11): 54–59.

51. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Яковлева И.Н., Дегтярева Е.А., Бокерия Е.Л., Кешисян Е.С., Шамшева О.В., Павлова Е.С., Кришминская И.В., Игития З.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д., Алямовская Г.А., Миронюк О.В., Потапова О.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей группы риска тяжелого течения: предварительные результаты реализации Московской программы. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (3): 22–30.

52. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Аморова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустьян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Зернова Л.Ю., Зимица Е.П., Зуев В.В., Кешисян Е.С., Ковалев И.А., Колтунов И.Е., Корсунский А.А., Кривощёков Е.В., Кришминская И.В., Кузнецова С.Н., Любименко В.А., Намазова-Баранова Л.С., Нестеренко Э.В., Николаев С.В., Овсянников Д.Ю., Павлова Т.И., Потапова М.В., Рычкова Л.В., Сафаров А.А., Сафина А.И., Скачкова М.А., Солдатова И.Г., Турти Т.В., Филатова Н.А., Шакирова Р.М., Янгуевич О.С. Паливизумаб: четвёртый сезон в России. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 68 (7–8): 54–69.

53. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия.* 2013; 92 (5): 32–39.

54. Zarqa A, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (8): 4688.

55. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, Mullen MP. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007; 120 (6): 1260–1269.

56. Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А., Дегтярева Е.А. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; 2: 38–48.

57. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Р. Полин, ред. Пер. с англ. Д.Ю. Овсянников, ред. М.: Логосфера, 2015.

58. Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований. *Педиатрия.* 2012; 91 (2): 102–107.

59. Саева О.В., Павлинова Е.Б. Динамика эпидемио-

логических показателей бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в крупном промышленном центре. *Педиатрия.* 2015; 94 (4): 184–187.

60. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология.* 2016; 2.

61. Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю., Карнаушкина М.А. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве респираторная инфекция как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии в молодом возрасте. *SCIENS E4 and HEALTH 2016. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VII Международной научной конференции.* М., 2016: 121–122.

62. Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Кирбятыева М.А. Облитерирующий бронхит, как исход БЛД. Сб. научных трудов: «Областная детская больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы». В.И. Пуриня, ред. СПб., 2012: 123–129.

63. Бойцова Е.В., Гитинов Ш.А., Овсянников Д.Ю. Облитерирующий бронхит у детей. *Ай-доктор.* 2016; 2: 10–14.

64. Genne H.A., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008; 1: 60–68.

65. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. *Неонатология.* 2015; 3: 50–68.

66. Ахмадеева Э.Н., Панов П.В., Панова Л.Д., Куликова С.Н. Характеристика генов главного комплекса гистосовместимости и перинатального анамнеза у недоношенных с бронхолегочной дисплазией. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (6): 14–19.

67. Павлинова Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (5): 14–19.

68. Левадная А.В. Совершенствование методов профилактики и патогенетической терапии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.

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

70. Брыксина Е.Ю. Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2015.

71. Ашеров-Юшкова Д.В., Гребенников В.А., Чапарова Т.В., Шмелева А.А., Городова Е.В., Лященко А.Ю., Баданина Ю.С., Протасова М.О., Пелевина А.А., Кочешков С.Н. Методика малоинвазивного введения сурфактанта у глубоко недоношенных детей. *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 10–17.

72. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Латышева М.А. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины. *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 122–128.

73. Овсянников Д.Ю., Ахведиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 55–73.

74. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона-Микити – редкое хроническое заболевание легких новорожденных. *Педиатрия.* 2014; 93 (1): 33–39.

75. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашеров И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014.

76. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О., Авакян А.А., Крушельницкий А.А., Петрук Н.И., Жданова О.И., Дегтярева Е.А. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. *Педиатрия.* 2013; 92 (3): 32–37.

77. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Авакян А.А., Алексеева О.В., Ашеров И.К., Ашеров-Юшкова Д.В., Богданова А.В., Болибок А.М., Бронин Г.О., Вальтц Н.Л., Власова А.В., Волков С.Н., Волкова И.Е., Гитинов Ш.А., Глазырина А.А., Голобородько М.М., Горбунов А.В., Гришкевич Н.Л., Дегтярева Е.А., Донин И.М., Есипенко А.П., Жакота Д.А., Жданова О.И., Зайцева Н.О., Зайцева С.В., Запелалова Е.Ю., Захарова Л.А., Иванова Н.Н., Илларионо-