

Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера
Медицинский институт
Российского университета дружбы народов
Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей
Омский государственный медицинский университет
Научно-исследовательский институт пульмонологии
Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова
Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И РЕСПИРАТОРНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ: ОТ МЛАДЕНЦЕВ ДО ВЗРОСЛЫХ

Монография

*Под редакцией
Е.Г. Фурмана, Д.Ю. Овсянникова*

Москва – Пермь
2020

УДК 616-08-035
ББК 57.33
Ф947

Авторы:

Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова,
Е.Б. Павлинова, Е.В. Бойцова, О.В. Кожевникова, Н.А. Петрова

Рецензенты:

Скачкова Маргарита Александровна – заведующая кафедрой
госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Оренбургский медицинский
университет, д-р мед. наук, профессор;

Ашерова Ирина Карловна – заведующая педиатрическим отделением
пульмонологии центральной городской больницы г. Ярославля, д-р мед. наук

Ф947

Функциональная диагностика и клиническая респираторная пато-
физиология бронхолегочной дисплазии : от младенцев до взрослых :
монография / Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова [и др.] ;
под ред. Е.Г. Фурмана, Д.Ю. Овсянникова. – Москва – Пермь : Изд-во Перм.
нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. – 167 с.

ISBN 978-5-398-02335-0

На основе современных отечественных и зарубежных литературных данных и результатов собственных исследований авторов приведены сведения о клинической значимости, показателях к проведению и трактовке результатов функциональных методов исследования у детей разного возраста и взрослых с бронхолегочной дисплазией, в том числе в анамнезе. Последовательно изложена актуальная информация о бронхолегочной дисплазии и тактике ведения пациентов, возрастных особенностях состояния и исследования функции внешнего дыхания у младенцев, применяемых методах и результатах обследований в данной возрастной группе. Отдельно подробно описаны пульсоксиметрия, функциональная диагностика легочной гипертензии с помощью электрокардиографии, эхокардиографии, диагностика нарушений дыхания во сне у детей с данным заболеванием, позволяющие диагностировать осложнения и фенотипы бронхолегочной дисплазии, индивидуализировать лечение больных. Заключительная глава посвящена клинико-функциональным последствиям бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких.

Издание предназначено для неонатологов, педиатров, реаниматологов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов, сомнологов, врачей функциональной диагностики и общей практики, кардиологов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

УДК 616-08-035
ББК 57.33

Монография рекомендована к изданию ученым советом
Пермского государственного медицинского университета
имени академика Е.А. Вагнера (протокол № 3 от 25.03.2020 г.)

ISBN 978-5-398-02335-0

© Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю.,
Давыдова И.В., Павлинова Е.Б., Бойцова Е.В.,
Кожевникова О.В., Петрова Н.А., 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ (Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников)	10
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ (Д.Ю. Овсянников)	17
1.1. Диагностические критерии и классификация	17
1.2. Этиология, патогенез и респираторная функция	20
1.3. Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика	25
1.4. Профилактика и терапия	28
1.5. Дальнейшее ведение и прогноз.....	38
Список литературы к главе 1	41
Глава 2. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ (Е.Г. Фурман)	46
2.1. Влияние верхних дыхательных путей на состояние вентиляционной функции	46
2.2. Особенности вентиляционной функции у младенцев	47
2.3. Состояние сна, седация и продолжительность процедуры исследования.....	49
2.4. Исследования у новорожденных без седации	50
2.5. Исследования у спящих младенцев.....	51
Список литературы к главе 2	52
Глава 3. МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МЛАДЕНЦЕВ, ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (Е.Г. Фурман, И.В. Давыдова, Е.Б. Павлинова, О.В. Кожевникова).....	54
3.1. Младенческая плетизмография	57
3.2. Метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией	63
3.3. Метод оценки сопротивления дыхательных путей путем прерывания воздушного потока	68
3.4. Метод импульсной осциллометрии.....	71

3.5. Метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания.....	73
3.6. Оценка спокойного дыхания методом флоуметрии	74
3.7. Компьютерная бронхофонография	80
3.8. Спирометрия у дошкольников.....	84
Список литературы к главе 3	85

Глава 4. ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ (Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников)..... 90

Список литературы к главе 4	93
-----------------------------------	----

Глава 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ (Д.Ю. Овсянников)..... 95

5.1. Легочная гипертензия – осложнение бронхолегочной дисплазии	95
5.2. Электрокардиография.....	101
5.3. Эхокардиография.....	103
Список литературы к главе 5	118

Глава 6. ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ (Н.А. Петрова)..... 121

6.1. Методы исследования сна у детей	121
6.2. Семиотика нарушений дыхания во сне.....	125
6.3. Центральные апноэ и периодическое дыхание	127
6.4. Обструктивные апноэ/гипопноэ	131
6.5. Гипоксемия во сне	133
6.6. Показания к исследованию дыхания во сне у детей с бронхолегочной дисплазией.....	134
Список литературы к главе 6	135

Глава 7. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ (Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников)..... 141

7.1. Клинические симптомы.....	141
7.2. Показатели функции внешнего дыхания	143
7.3. Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией	151
7.4. Бронхолегочная дисплазия и хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых.....	156
Список литературы к главе 7	158

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников)..... 164

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРД – акустический компонент работы дыхания
АСВА3 – дефицит мембранного белка АВСА3 (белок подсемейства АТФ-связывающей кассеты)
БА – бронхиальная астма
БЛД – бронхолегочная дисплазия
ВПС – врожденный порок сердца
ГСБЛ – гипертензивная сосудистая болезнь легких
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ДЛА – давление в легочной артерии
ДПП – давление в правом предсердии
ДСЛ – диффузионная способность легких
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗВУР – задержка внутриутробного развития (роста)
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
КБФГ – компьютерная бронхофонография
КТ – компьютерная томография
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – легочное сердце
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МВ – муковисцидоз
МОС_{25, 50, 75 (25–75)} – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25; 50; 75 % жизненной емкости легких
ОАП – открытый артериальный проток

ОВГ – объем внутригрудного газа
ОД – объем дыхания
ОЕЛ – общая емкость легких
ОНМТ – очень низкая масса тела
ООЛ – остаточный объем легких
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ_{0,5} – объем форсированного выдоха через 0,5 секунды
ОФВ_{0,75} – объем форсированного дыхания за 0,75 секунды
ОШ – отношение шансов (*OR – odds ratio*)
ПД – периодическое дыхание
ПЖ – правый желудочек
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ПП – правое предсердие
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПСГ – полисомнография
РДС – респираторный дистресс-синдром
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
САД – системное артериальное давление
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
сДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СЛВ – стеноз легочных вен
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СОГ – средний объем газов
УД – уровень доказательности
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ – функциональная остаточная емкость
ФСД – флоуметрия спокойного дыхания
ХЗЛ – хроническое заболевание легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ – электрокардиография
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЭхоКГ – эхокардиография
AAP (American Academy of Pediatrics) – Американская академия педиатрии

AASM (American Academy of Sleep Medicine) – Американская академия медицины сна

AHA (American Heart Association) – Американская кардиологическая ассоциация

ALTE (apparent life-threatening event) – очевидное жизнеугрожающее событие

AT (acceleration time) – время ускорения

ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество

BNP (Brain Natriuretic Peptide) – мозговой натрийуретический пептид

BRUE (brief resolved unexplained event) – кратковременно разрешившееся необъяснимое событие

CHARGE-ассоциация – C – coloboma (колобома); H – heart defect (врожденные пороки сердца); A – atresia choanae (атрезия хоан); R – retarded growth and development (задержка роста и развития); G – genital abnormality (патология гениталий); E – ear abnormality (патология уха)

CPAP (continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях

Crs – дыхательная растяжимость («податливость»)

ET (ejection time) – время выброса

EPVDN (European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network) – Европейская сеть по педиатрической легочной сосудистой болезни

ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество

ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов

FiO₂ (in spiratory oxygen fraction) – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

FOT (forced oscillation technique) – метод форсированных осцилляций (импульсная осциллометрия)

FRcpleth (Functional Residual Capacity) – функциональная остаточная емкость (легких), определенная с помощью плетизмографии

GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой

Hb – гемоглобин, дезоксигемоглобин

HbCO – карбоксигемоглобин

HbO₂ – оксигемоглобин

HFOV (high frequency oscillatory ventilation) – высокочастотная осцилляционная вентиляция

IgE – иммуноглобулин E

INSURE (Intubate – Surfactant – Extubate)CPAP) – интубация – сурфактант – экстубация с переводом на CPAP

LCI (Lung Clearance Index) – индекс неоднородности вентиляции

LISA (less invasive surfactant administration) – малоинвазивное введение сурфактанта

MBW (multiple-breath inert gas washout) – метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания

NCPAP (nose continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

NHLBI – Национальный институт легких, крови и сердца

NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) – Национальный институт детского здоровья и развития человека

MAP (mean airway pressure) – среднее давление в дыхательных путях

NT-proBNP – N-терминальная часть (N-terminal fragment) прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP)

ORD – Офис редких болезней

PaCO₂ (arterial carbon dioxide tension) – парциальное напряжение углекислого газа

PaO₂ (arterial oxygen tension) – парциальное напряжение кислорода

pH (pondus Hydrogenii) – водородный показатель

PIP (peak inspiratory pressure) – пиковое давление вдоха

ppm (parts permillion) – миллионная доля (единица измерения)

PPHNNet (Pediatric Pulmonary Hypertension Network) – Сеть по легочной гипертензии у детей

PVRI (Pulmonary Vessels Research Institute) – Институт изучения заболеваний сосудов легких

Raw (airway resistance) – сопротивление дыхательных путей

REM (rapideyes' movements) – быстрые движения глаз

Rint (interrupter resistance) – определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока

Rrs (respiratory resistance) – дыхательное сопротивление

RVRTC (raised-volume rapid thoracoabdominal compression) – метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией

SB-eNO (single-breath exhaled nitric oxide) – выдыхаемый оксид азота во время однократного дыхания

SaO₂ (saturation O₂) – сатурация артериальной крови (насыщение гемоглобина кислородом)

SpO₂ (peripheral saturation O₂) – периферическая сатурация крови (насыщение гемоглобина кислородом)

sRaw (specific airway resistance) – специфическое респираторное сопротивление

tidal-FE NO (tidal-breathing mixed expired fraction of exhaled nitric oxide) – уровень выдыхаемого оксида азота во время спокойного дыхания

sRawtot (total specific airway resistance) – общее специфическое сопротивление

tPTEF – абсолютное время пикового потока на выдохе

tPTEF % tE (time in peak tidal expiratory flow in % to expiration time) – время между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха

trs – экспираторная константа времени

TRJV (tricuspid regurgitant jet) – скорость регургитационного потока на трехстворчатом клапане

VPTEF % Ve (volume in peak tidal expiratory flow in % to volume of expiration) – отношение объема выдоха в точке пикового потока к полному объему выдоха

Xrs – респираторное реактивное сопротивление

ВВЕДЕНИЕ

Около 10 % детей в мире рождаются преждевременно, что является серьезной медико-социальной проблемой и влияет на состояние здоровья детей и качество жизни семьи. Причем в большинстве стран мира наблюдается рост преждевременных родов и числа недоношенных детей, в том числе с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Известно, что недоношенность характеризуется незавершенностью развития легких, их функциональной незрелостью. Это является одним из основных предрасполагающих факторов развития бронхолегочной дисплазии (БЛД).

Бронхолегочная дисплазия – самое частое хроническое заболевание легких у детей грудного и раннего возраста. В России не существует единых точных данных о частоте БЛД, различающейся в отдельных регионах нашей страны. Несмотря на это, прослеживается обратно пропорциональная зависимость частоты формирования БЛД от гестационного возраста и массы тела при рождении.

Комбинация предрасполагающих факторов играет решающую роль в реализации БЛД. К данным факторам относятся степень недоношенности, определяющая глубину незавершенности процессов альвеологенеза и ангиогенеза легких, персистирующий воспалительный процесс, жесткие параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и продолжительная респираторная поддержка, высокий процент кислорода во вдыхаемой смеси (F_iO_2), набор генетических полиморфизмов.

Последствия БЛД в настоящее время продолжают активно изучаться и имеют большую вариабельность: от летального исхода до клинического выздоровления, с сохраняющимися в катамнезе морфологическими, функциональными и рентгенологическими изменениями. Описаны также последствия БЛД в виде облитерирующего бронхиолита, эмфиземы легких, бронхиальной астмы, а также вариант сохраняющихся морфологических изменений в легких без клинических проявлений.

Помимо клинических характеристик, мониторинг легочного повреждения при БЛД включает оценку результатов рентгенологического обследования, учет параметров функции внешнего дыхания (ФВД), состояния легочного кровотока и динамическое наблюдение за изменением ряда биомаркеров.

Клиническая физиология дыхания располагает наибольшей возможностью проведения диагностических функциональных методов. Оценка ФВД в данной когорте пациентов, с одной стороны, может предоставить клиницистам важную характеристику функциональных изменений как не прямое отражение степени легочного повреждения, конкурирующего с репарацией, по мере роста и созревания респираторных структур, с другой – может отражать формирование иной патологии, например, бронхиальной астмы. При этом важно учитывать, что существуют сложности исследования ФВД в столь раннем возрасте, ограничивающие применение его оценки. Исходя из вышеизложенного, в процессе ведения таких больных необходимо понимать, как меняются показатели вентиляционной функции органов дыхания, и учитывать, что определенный вклад в фенотипическом проявлении заболевания будет иметь исходная генетическая составляющая, реализующаяся на фоне массивного воздействия внешних медицинских вмешательств, применяемых для терапии и профилактики как респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, так и БЛД.

Первые попытки изучить состояние ФВД у младенцев были сделаны более 100 лет назад, однако наибольший прогресс в этом направлении произошел в 60-х годах прошлого столетия, когда были разработаны несколько оригинальных тестов оценки ФВД у взрослых, включая плетизмографию и чреспищеводную манометрию, с последующими попытками адаптации их у младенцев. В течение 80-х годов XX века были разработаны новые тесты специально для младенцев, среди них окклюзионные методики для оценки пассивной респираторной механики и squeeze – метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC), ориентированный на оценку неполных форсированных экспираторных маневров. В это время стало доступным

первое коммерческое оборудование для применения у новорожденных. По мере создания более автоматизированных и компьютеризированных систем оценки ФВД у младенцев, эта диагностика уже больше не являлась уделом только специализированных центров, а стала шире использоваться в других клинических подразделениях, включая отделения реанимации новорожденных. По мере того как увеличивалось разнообразие пользователей и предложений по оборудованию, возникла потребность в международной стандартизации оборудования и методов оценки ФВД у младенцев, что, в свою очередь, привело к созданию международными респираторными сообществами – Европейским респираторным обществом (ERS), Американским торакальным обществом (ATS) рабочей группы по исследованию ФВД у младенцев Task Force on Infant Lung Function в 1991 году. Эта рабочая группа выступила с большим количеством инициатив за прошедшие 20 лет, включая рекомендации для пользователей и производителей оборудования, направленного на исследование ФВД у младенцев.

Точная оценка ФВД у детей в возрасте примерно от 3 до 6 лет чрезвычайно важна при определении различных фенотипов бронхиальной обструкции, идентификации ранних доказательств повреждения и нарушения функционального состояния респираторной системы при муковисцидозе и, конечно, для мониторинга разрешения заболеваний легких у детей, родившихся недоношенными и подвергнутых различным терапевтическим воздействиям, в первую очередь связанным с БЛД. Однако с начала текущего столетия дошкольный возраст (по данным зарубежных авторов, до 5–6 лет), когда ребенок уже большой, чтобы нуждаться в седации, и еще маленький для эффективной кооперации при исследовании ФВД, рассматривался в качестве «серого» возрастного периода в детской пульмонологии. В последнее время эта ситуация стала меняться. Участие специально обученных медицинских работников, адаптация методик и создание подходящего оборудования позволили по меньшей мере корректно оценивать ФВД у половины детей в возрасте до 3 лет, а также у большинства детей старше 4 лет.

Методы, которые в настоящее время адаптированы для детей дошкольного возраста, включают адаптированную спирометрию, метод форсированных осцилляций (ФОТ), определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока (Rint), плетизмографическую оценку специфического респираторного сопротивления (sRaw) и функциональной остаточной емкости (ФОЕ), а также метод исследования эффективности смешивания газов с использованием разбавления газа и методов вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания (MBW).

Изучение особенностей ФВД у детей с БЛД первых лет жизни может способствовать правильной оценке тяжести их состояния, более полному мониторингу бронхолегочной системы, совершенствованию дифференциальной диагностики и выбору оптимальных методов лечения. Результаты исследований с использованием описанных в монографии методов при БЛД продемонстрировали наличие трех основных паттернов изменения состояния ФВД: обструктивного, рестриктивного и смешанного. Совершенствование имеющихся диагностических подходов и разработка новых методов могут помочь врачам в решении этой сложной задачи.

Данная монография является первой попыткой в отечественной специальной литературе обобщить современные сведения по проблеме оценки ФВД и легочного кровообращения у младенцев и детей раннего возраста с БЛД, в том числе с учетом результатов научных исследований авторов.

В первой главе изложены современные представления о классификации, диагностических критериях, этиологии, патофизиологии БЛД, респираторной функции, диагностике, терапии, профилактике, прогнозе заболевания и ведению больных на амбулаторном этапе.

Возрастным особенностям состояния и исследования ФВД у младенцев, методам и результатам исследования, в том числе полученным авторами монографии, ФВД у здоровых и больных БЛД младенцев, детей раннего и дошкольного возраста посвящены следующие две главы.

Как известно, функциональные методы исследования в пульмонологии направлены на оценку системы внешнего дыхания, осуществляющей газообмен между атмосферным воздухом и капиллярами легких. Функция внешнего дыхания обеспечивается согласованной работой всей дыхательной системы, включающей в себя легкие, малый круг кровообращения, грудную клетку с дыхательной мускулатурой и систему центральной регуляции дыхания. Современные возможности функциональной диагностики заболеваний органов дыхания позволяют оценить все важнейшие функции респираторной системы. Это особенно важно для детей с БЛД, так как у данных пациентов могут иметь место как обструктивные, свойственные поражению воздухопроводящих дыхательных путей нарушения, так и рестриктивные, отражающие повреждение легочного интерстиция. Недаром БЛД является вариантом интерстициальных, или диффузных паренхиматозных заболеваний легких.

Кроме повреждения легких, у детей с БЛД с ЭНМТ при рождении заболевание рассматривается и как сосудистая патология легких вследствие частого (до 40 %) осложнения заболевания развитием легочной гипертензии, тесно связанной как с недоразвитием сосудов легких, так и с хронической гипоксемией. И легочная гипертензия, и хроническая дыхательная недостаточность – осложнения БЛД, требующие своевременной диагностики и мониторинга именно с помощью функциональных методов исследования. Еще одним причинно коморбидным с БЛД заболеванием является нарушение дыхания во сне. Это позволяет некоторым исследователям говорить о фенотипической гетерогенности БЛД, выделяя такие клинические фенотипы заболевания, как патологии дыхательных путей, легочных сосудов, паренхиматозное заболевание легких и нарушение регуляции дыхания.

Попытка на основании клинико-anamnestических и рентгенологических данных разграничить «классическую» и «новую» БЛД не увенчалась успехом: указанных данных недостаточно для определения фенотипа заболевания. Очевидно, именно с помощью современных методов функциональной диагностики можно верифицировать осложнения БЛД, составляющие основу современного

разделения БЛД на фенотипы, и осуществить индивидуализацию терапии.

Именно этими обстоятельствами определяется включение в монографию соответствующих глав (четвертая–шестая главы), посвященных пульсоксиметрии, функциональной диагностике легочной гипертензии и нарушений дыхания во сне у детей с БЛД. Данные главы могут представлять особый интерес не только для неонатологов, реаниматологов, педиатров и пульмонологов, но и специалистов по медицине сна, функциональной диагностике сердечно-сосудистой системы, кардиологов, помочь в реализации мультидисциплинарного, командного подхода к ведению данных тяжелых пациентов. Такой подход, полагаем, является единственно успешным и правильным, позволяющим своевременно диагностировать осложнения заболевания, оказывать адекватную помощь больным.

Бронхолегочная дисплазия занимает особое место среди заболеваний органов дыхания. Начинаясь в неонатальном периоде, протекая в последующем с повторными эпизодами или персистирующей бронхиальной обструкцией, хронической дыхательной недостаточностью, нередко требуя проведения домашней кислородотерапии или (за рубежом) ИВЛ на дому, БЛД является фактором риска развития бронхиальной астмы у детей и ранней хронической обструктивной болезни легких у взрослых. Диагноз БЛД целесообразно устанавливать у детей до 2 лет, хотя в этом возрасте возможности функциональной диагностики, как было указано выше, ограничены. Однако при обследовании пациентов более старшего возраста с БЛД в анамнезе часто можно обнаружить персистирующие функциональные нарушения, которые детям не всегда удается «перерасти».

В процессе взросления пациентов с БЛД у некоторых из них развивается бронхиальная астма. Такие больные попадают на консультацию аллергологов-иммунологов. Вскоре большая часть таких пациентов будет передана во взрослую сеть, дети с тяжелой БЛД в анамнезе должны находиться на учете пульмонологов, оказывающих помощь взрослому населению. Указанным специали-

стам может быть интересна заключительная глава монографии, обобщающая международный и отечественный опыт наблюдения пациентов с БЛД в подростковом и взрослом возрасте. Необходимо иметь в виду, что аналогичные функциональные последствия могут быть у недоношенных детей, независимо от наличия БЛД.

В монографии нет подробной характеристики методик и технических деталей их выполнения, которые заинтересованный читатель сможет найти в соответствующих замечательных по полноте изложения руководствах и инструкциях по использованию соответствующих приборов. Цель написания данной монографии – предоставить врачам разных специальностей, оказывающих помощь пациентам с БЛД, сведения о возможных находках при проведении функциональных методов исследования, их клинической значимости, трактовке выявленных изменений и показаниях для проведения данных исследований. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в основе адекватного ведения пациентов с БЛД, включая имевших заболевание в анамнезе, лежит один из краеугольных принципов современной клинической медицины – мультидисциплинарный подход к пациенту. Его достижению служит данное издание. Критические замечания авторы примут с благодарностью.

*Член-корреспондент РАН, д-р мед. наук,
профессор Е.Г. Фурман,
д-р мед. наук Д.Ю. Овсянников*

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

(Д.Ю. Овсянников)

Согласно современным представлениям, бронхолегочную дисплазию (код по МКБ-10 P27.1) можно определить как хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся главным образом у недоношенных новорожденных, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), опасное развитием осложнений, характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при пожизненной персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания.

Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении, среди детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении БЛД развивается у 35–80 %, при очень низкой массе тела (ОНМТ) – у 7–30 % детей. В настоящее время в развитых странах БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 грамм и гестационным возрастом старше 30 недель. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, в современных условиях составляет 28 недель; подавляющее количество больных (75 %) составляют дети с ЭНМТ.

1.1. Диагностические критерии и классификация

Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные критерии диагностики используются различными центрами. Ключевым признаком, по которому отличаются критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости –

28 суток жизни, или 36 (используется большинством центров), или 40 недель ПКВ.

Согласно актуальным отечественным согласительным документам, критерии диагностики БЛД включают в себя следующее:

- указания в анамнезе больного на проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или респираторной терапии с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) в течение первой недели жизни;

- необходимость в возрасте 28 суток и старше проведения кислородной терапии с фракционным содержанием кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) более 21 % для поддержания периферической сатурации (насыщение гемоглобина кислородом) $SpO_2 > 90$ %;

- сохранение в возрасте 28 суток симптомов дыхательной недостаточности, бронхиальной обструкции;

- характерные рентгенологические изменения.

Согласно критериям рабочей группы по БЛД Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), Национального института легких, крови и сердца (NHLBI) и Офиса редких болезней (ORD) США (2001), тяжесть и дальнейшее течение БЛД определяет степень кислородозависимости, оцененная в 36 недель ПКВ (у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 32 недель), на 56-й день жизни (у детей с гестационным возрастом более 32 недель) или при выписке, если она наступит раньше. Предлагается оценивать тяжесть заболевания в зависимости от потребности в респираторной терапии в указанном возрасте:

- легкая (дыхание воздухом);

- среднетяжелая (при потребности в кислороде с FiO_2 менее 0,3);

- тяжелая (при потребности в кислороде с FiO_2 более 0,3 или при необходимости проведения СРАР/ИВЛ).

Целесообразно также определение осложнений БЛД (табл. 1.1).

В настоящее время при формулировке диагноза выделение формы заболевания (классическая или новая БЛД) представляется нецелесообразным, так как в практической деятельности точное

разделение данных форм затруднительно. Дискуссионным является вопрос о возможности БЛД у доношенных детей. В данной популяции БЛД может развиваться только при тяжелой степени задержки внутриутробного развития (роста) плода (ЗВУР).

Т а б л и ц а 1 . 1

Осложнения бронхолегочной дисплазии

Осложнение	Диагностические критерии
Хроническая дыхательная недостаточность	I степени при SpO ₂ 90–94 %, II – при SpO ₂ 75–89 %, III – при SpO ₂ ниже 75 %
Белково-энергетическая недостаточность	Масса тела ниже 10-го перцентиля по оценочным перцентильным таблицам физического развития Intergrowth-21
Легочная гипертензия	Систолическое давление в легочной артерии выше 35 мм рт. ст. при проведении доплерэхокардиографии, среднее давление выше 25 мм рт. ст. при проведении катетеризации правых отделов сердца, косвенные эхокардиографические признаки легочной гипертензии
Легочное сердце	Гипертрофия, дилатация правых отделов сердца при эхокардиографии
Системная артериальная гипертензия	Артериальное давление выше 95-го перцентиля по перцентильным таблицам артериального давления

В 2016 году NICHD был проведен семинар по БЛД, на котором предложен новый проект определения и классификации, учитывающий новые методы неинвазивной ИВЛ, не включенные в предыдущие определения. Предлагается использовать новые термины: «степень тяжести I, II, III», при этом степень III относится к наиболее тяжелой форме БЛД (табл. 1.2).

Участники семинара также предлагают выделять клинические фенотипы болезни в связи с разным вкладом в развитие БЛД паренхиматозного заболевания легких, патологии легочных сосудов и заболеваний дыхательных путей.

Таблица 1.2

**Предполагаемые уточнения для определения
бронхолегочной дисплазии [Бронхолегочная дисплазия..., 2019]**

Состояние недоношенного новорожденного (гестационный возраст < 32 недель) с БЛД характеризуется стойким паренхиматозным поражением легких, рентгенографическим подтверждением паренхиматозного поражения легких, и в ПКВ, равном 36 недель, ему требуется один из следующих диапазонов FiO ₂ / уровень кислорода / концентрация O ₂ в течение > трех последовательных дней для поддержания уровня насыщения артериальной крови кислородом в диапазоне 90–95 %					
Степень тяжести	Инвазивная ИРРВ*	НСРАР, NIPPV или назальная канюля со скоростью потока > 3 л/мин	Назальная канюля со скоростью потока от 1 до < 3 л/мин	Подача кислорода	Скорость потока через назальную канюлю < 1 л/мин
I	–	21	22–29	22–29	22–70
II	21	22–29	>30	>30	>70
III	>21	>30	–	–	–
III (A)	Ранняя смерть (между 14 днями постнатального возраста и 36 неделями ПКВ), обусловленная стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими неонатальными осложнениями (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, некорректной терапией, эпизодами сепсиса и т.д.)				

Примечание: * – исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу первичного заболевания дыхательных путей или заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра. Значения указаны в процентах. СРАР – респираторная поддержка с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; ИРРВ – перемежающаяся ИВЛ с положительным давлением; НСРАР – респираторная поддержка через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; NIPPV – неинвазивная вентиляция с положительным давлением.

1.2. Этиология, патогенез и респираторная функция

К факторам риска развития БЛД относятся следующие:

– генетическая, эпигенетическая предрасположенность, мужской пол, незрелость и задержка развития легких, недостаточность сурфактанта у детей с ЭНМТ и ОНМТ, гестационный возраст менее 30 недель, ЗВУР плода, незрелость антиоксидантной системы;

– ИВЛ более трех суток с $FiO_2 > 0,5$ и пиковое давление вдоха $PIP > 30$ см вод. ст., НСРАР, другие методы респираторной терапии новорожденных;

– курение, хорионамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная, ИВЛ-ассоциированная пневмония, сепсис;

– синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких, пневмомедиастинум);

– отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП);

– недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, гиповитаминозы, низкие темпы роста, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).

Комбинированное воздействие первичного респираторного заболевания (респираторный дистресс-синдром, РДС, пневмония), агрессивной интенсивной терапии и системной воспалительной реакции на незрелые легкие недоношенного ребенка нарушает процесс формирования и роста альвеол, в том числе вследствие аномальной репарации. Респираторная терапия проводится недоношенным младенцам в каналикулярной или саккулярной фазе развития легких. Механизмы вентилятор-ассоциированного повреждения легких включают баротравму, волюмотравму, ателектотравму и биотравму. Происходит повреждение всех структурных компонентов легкого (рис. 1.1). Некроз эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхиолит с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование воздушных ловушек, развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопротивление дыхательных путей и работа дыхания. Сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов ведут к легочной гипертензии (ЛГ) и легочному сердцу (ЛС).



Рис. 1.1. Патогенез бронхолегочной дисплазии

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания увеличилось количество выживших 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 БЛД, развивающейся у детей с ЭНМТ, гестационным возрастом 24–28 недель при рождении, в том числе после применения сурфактанта. При новой БЛД происходит нарушение роста и развития

альвеол, сосудов малого круга кровообращения, уменьшение количества альвеол с истонченными септами и капилляров при минимально выраженном фиброзе.

Развивающееся воспаление и последующие фиброзные изменения изменяют структуру легкого и его функцию. Нарушения легочной функции у детей с БЛД включают в себя учащение дыхания, снижение дыхательного объема, увеличение минутной вентиляции, повышение резистентности дыхательных путей и ограничение воздушного потока, увеличенное анатомическое мертвое пространство, сниженный комплайенс, диспропорциональную вентиляцию, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений.

Увеличенное сопротивление дыхательных путей и гиперреактивность бронхов могут быть отмечены уже в течение первой недели жизни у недоношенных детей, у которых в дальнейшем развивается БЛД. Эти нарушения характерны и для детей с БЛД более старшего возраста и могут стать причиной обструкции дыхательных путей с нарушением выдоха. Повышение сопротивления дыхательных путей свидетельствует о бронхиальной обструкции вследствие воспалительных изменений и сужения бронхов. Гиперреактивность дыхательных путей проявляется повышенной реакцией на бронходилататорную терапию и связана с воспалением и изменением реакции гладкой мускулатуры бронхов.

Низкий комплайенс (податливость), также обнаруживаемый на этапе формирования БЛД, связан с дефицитом сурфактанта, отеком, ателектазами и вздутием легких. Комплайенс может быть также снижен вследствие увеличенной резистентности. Как следствие низкой податливости легких, увеличивается частота дыхания, уменьшается дыхательный объем и увеличивается максимальная легочная вентиляция.

Легочные объемы, измеренные методами вымывания азота и разведения гелия, обычно снижены. Считается, что использование этих методик может привести к недооценке величины функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких. Кроме того, ФОЕ часто рано снижается в результате формирования ателектазов, но увеличивается на дальнейших стадиях БЛД в результате появле-

ния воздушных ловушек и гиперинфляции. При плетизмографии, при которой возможно измерение всего воздуха, находящегося в легких, включая буллезные полости, ФОЕ обычно увеличена, что доказывает наличие «воздушной ловушки» в результате обструктивных нарушений. Повышенная частота неглубоких вдохов увеличивает анатомическое мертвое пространство, что является следствием указанных локальных изменений и сниженной общей поверхности легких.

Неоднородное повреждение дыхательных путей и дистальных отделов легких создают переменную временную константу для разных участков легких, что приводит к перерездутию одних участков, снижению воздушного потока в других и значительно ухудшает вентиляционно-перфузионное отношение. Следствием изменений респираторной функции являются нарушенный газообмен, увеличение работы дыхания, гипоксемия, усиливающаяся при беспокойстве, кормлении, наслоении инфекции и во время сна, и в более редких случаях – гиперкапния.

Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция улучшается с возрастом, но повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее трех лет. С наибольшей частотой нарушения респираторной функции регистрируются у детей с БЛД в возрасте до двух лет. При проведении двухлетнего проспективного исследования, в котором дети с БЛД сравнивались с новорожденными, перенесшими РДС без развития последней, обструкция дистальных дыхательных путей была выявлена у 80 % детей с БЛД к году жизни и у 40 % – к двум годам. Данные другого проспективного исследования (группу контроля составили здоровые дети, рожденные в срок) свидетельствуют о присутствии нарушений бронхиальной проходимости у всех детей с БЛД в возрасте шести месяцев, и ее нормализации у 85 % детей к трем годам жизни. По нашим данным, при сравнении показателей акустической работы дыхания методом компьютерной бронхофонографии у 20 детей раннего возраста с классической формой БЛД ($0,48 \pm 0,20$ кГц) с показателями здоровых сверстников ($0,03 \pm 0,01$ кГц) выявлено, что при БЛД эти показатели в высокочастотном диапазоне превышают нормальные в 16 раз.

Известно, что легочный комплайнс и сопротивление дыхательных путей у детей с БЛД прогрессивно улучшаются и приближаются к норме в дошкольном возрасте. Отношение значения остаточного объема легких к общей емкости легких, являющееся признаком гиперинфляции, длительно сохраняется высоким при тяжелой БЛД. Более подробная информация о функциональных последствиях БЛД представлена в главе 7.

1.3. Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 10–14-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, начинает развиваться задержка жидкости, стойкая дыхательная недостаточность, в ряде случаев – после первичного улучшения и периода без кислородозависимости, бронхиальная обструкция.

Физикальное обследование позволяет выявить следующие изменения: кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком; грудная клетка вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, удлиненным выдохом; аускультативно – ослабление дыхания, крепитация, проводные, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы. У части пациентов с БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключение постинтубационного повреждения гортани. Типичны приступы апноэ с цианозом и брадикардией, сердечной недостаточностью вследствие обструкции дыхательных путей, острого ЛС с открытием артериовенозных шунтов в легких или ишемии миокарда, требующие увеличения FiO_2 . При развитии сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, гепатоспленомегалия, периферические отеки. Низкая прибавка в весе, несмотря на гиперкалорийную диету или парентеральное питание, – надежный маркер эпизодов гипоксемии, потребности продолжения кислородотерапии. Описывают характерный неврологический статус ребенка с БЛД, проявляющийся движениями, сход-

ными с экстрапирамидальными, в том числе по типу дискинезий, затрагивающих орально-буккальные отделы.

После выписки из неонатального стационара при тяжелой БЛД могут отмечаться симптомы белково-энергетической и дыхательной недостаточности (экспираторная или смешанная одышка, тахипноэ, при этом необходимо помнить, что до достижения ребенком массы тела 4000 грамм и скорректированного возраста двух месяцев в норме частота дыхания может составлять до 60 в минуту), бронхиальной обструкции (свистящие хрипы, распространенная или локальная крепитация). Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии.

В общем клиническом анализе крови обнаруживаются анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Биохимический мониторинг, выявляющий гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, гипокальциемию, особенно важен при терапии диуретиками, системными стероидами, аминогликозидами и гликопептидами.

При исследовании кислотно-основного состояния определяются респираторный ацидоз, гиперкапния. Определение pH и $PaCO_2$ проводится при исследовании капиллярной крови, однако определение PaO_2 в капиллярной крови всегда дает ложнонизкие значения, поэтому контроль уровня оксигенации проводится с помощью транскутанной пульсоксиметрии. Мониторирование SpO_2 во сне необходимо при развитии полицитемии, ЛГ и ЛС, задержке роста и весовых прибавок, нарушениях дыхания во сне. Дети с высокой ЛГ и длительно кислородозависимые нуждаются в пролонгированной пульсоксиметрии (см. главу 4).

Когда результаты обследований свидетельствуют о наличии ЛГ, измерение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP исходно и в динамике может помочь в оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Эти исследования могут дополнительно способствовать принятию клинического решения, но не заменяют эхокардиографию (ЭхоКГ) или катетеризацию сердца для оценки ЛГ. Альтернативными ЛГ причинами повышения сывороточного уровня BNP или NT-proBNP могут быть системная артериальная

гипертензия, ОАП, почечная недостаточность или дисфункция левого желудочка.

Типичные рентгенологические изменения (низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки, вздутие легких, о чем свидетельствует сумма передних и задних отрезков ребер с одной стороны более 14; линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления за счет эмфиземы; мигрирующие ателектазы, неравномерность вентиляции), появляются обычно на 3–4-й неделе жизни. Рентгенологические изменения у детей с новой БЛД представлены в большинстве случаев лишь равномерным затемнением («затуманенностью»). Дополнительные изменения на рентгенограммах появляются при развитии ЛС (кардиомегалия).

Компьютерная томография (КТ) легких может потребоваться детям с БЛД в следующих случаях: 1) при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например, интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ); 2) повторных пневмотораксах; 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых тяжестью БЛД; 4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например, при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита; 5) для исключения врожденных пороков развития легких. Для оценки результатов КТ, как и при трактовке обзорных рентгенограмм органов грудной клетки, предложены различные шкалы.

Кардиоваскулярный мониторинг включает в себя: ЭКГ; контроль системного артериального давления; ЭхоКГ с определением давления в легочной артерии и кровотока через ОАП. По показаниям осуществляется полисомнографическое исследование (более подробная информация представлена в главах 5 и 6).

Дифференциальная диагностика БЛД проводится с широким спектром заболеваний. Тяжелая интерстициальная эмфизема легких и приобретенная лобарная эмфизема как следствие грануляций бронхов, развивающиеся у детей, находящихся на ИВЛ, могут имитировать рентгенографическую картину формирующейся БЛД уже в первые три недели. В эти же сроки БЛД бывает тяжело отли-

чить от затянувшейся стадии выздоровления от РДС, пневмонии. Локальный кистозный / буллезный паттерн на рентгенограммах органов грудной клетки требует исключения врожденного порока развития легких (врожденного порока развития нижних дыхательных путей, врожденной кистозной аденоматозной мальформации). БЛД требует проведения дифференциального диагноза с другими формами ИЗЛ новорожденных (синдром Вильсона – Микити, наследственный дефицит сурфактантных протеинов В, АВСА3, легочный интерстициальный гликогеноз, альвеолярно-капиллярная дисплазия). Причинами хронической зависимости от респиратора и/или потребности в высоких концентрациях кислорода могут быть синдром аспирации мекония, осложняющийся облитерирующим бронхолитом, остеопения недоношенных, асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена), синдром врожденной центральной гиповентиляции (синдром Ундины), врожденная гипоплазия легких.

1.4. Профилактика и терапия

Профилактика. С позиций доказательной медицины вмешательствами, снижающими частоту БЛД, являются поддержание SpO_2 на уровне 90–92 %, назначение системных глюкокортикостероидов и кофеина. Остальные широко используемые вмешательства, направленные на предотвращение или минимизацию повреждения легких, частоту собственно БЛД не снижают, но могут обладать другими важными преимуществами (снижение продолжительности ИВЛ, кислородотерапии, тяжести БЛД).

ИВЛ следует использовать в случаях, когда другие методы респираторной поддержки оказались неэффективными. Продолжительность ИВЛ следует минимизировать для того, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие. Раннее использование НСРАР позволяет в ряде случаев избежать интубации и ИВЛ. Для профилактики БЛД важны стратегии защиты легких: вентиляция с минимальным PIP и FiO_2 ; поддержание SpO_2 на уровне 90–95 %; «допустимая» гиперкапния ($PaCO_2$ 45–60 мм рт. ст.); седация на начальном этапе; ИВЛ с целевым дыхательным объемом, что

сокращает продолжительность вентиляции и снижает частоту БЛД. При неэффективности традиционной ИВЛ ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст. при $\text{PIP} > 25$ см вод. ст.), при развитии пневмоторакса или выраженной интерстициальной эмфиземе легких показан переход на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (HFOV), которая может быть эффективна в качестве экстренной терапии. При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии (рН выше 7,22). Следует избегать гипокapнии, так как она связана с повышенным риском БЛД.

По некоторым данным, применение схемы «интубация – сурфактант – экстубация с переводом на СРАР» (INSURE) уменьшает потребность в ИВЛ и последующее развитие БЛД. В ряде исследований было показано, что методика малоинвазивного введения сурфактанта (LISA) для профилактики РДС новорожденных также может снижать частоту проведения ИВЛ и формирования БЛД.

Цели лечения БЛД – минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, купирование интерстициального отека легких, воспаления, бронхиальной обструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких.

Респираторная терапия. ИВЛ необходимо проводить с поддержанием параметров, обеспечивающими PaCO_2 на уровне 60–65 мм рт. ст., а PaO_2 – 50–70 мм рт. ст. Снижение частоты ИВЛ и начало отучения от аппарата ИВЛ не следует начинать до тех пор, пока новорожденный не начнет стабильно прибавлять в массе. После прекращения ИВЛ ребенка экстубируют и переводят на НСРАР или оксигенацию через назальные канюли.

Кислородотерапия. Когда потребность в кислороде станет ниже 30 %, то можно переходить на низкочастотную (< 1 л/мин) оксигенацию с помощью носовых катетеров. При всех способах респираторной терапии рекомендуют поддерживать уровень SpO_2 90–92 %, а для детей с ЛГ – 93–95 %. Снижение $\text{SpO}_2 < 90$ % недопустимо, поскольку низкое PaO_2 увеличивает летальность.

Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью II степени (при $\text{SpO}_2 < 92$ %), либо ЛГ – при $\text{SpO}_2 < 94$ %,

показателе систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ 1/2–2/3 от системного систолического артериального давления. Кислородотерапия является терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ, обеспечивая легочную вазодилатацию и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. У пациентов с БЛД и тяжелой ЛГ, организм которых не может поддерживать близкий к норме уровень вентиляции, или они нуждаются в высоких уровнях FiO_2 , несмотря на проводимое консервативное лечение, предпочтение в стратегии дальнейшего лечения должно отдаваться пролонгированной ИВЛ.

При невозможности выписки ребенка без дополнительного кислорода следует исключать ЛГ, ГЭР, эпизоды микроаспирации, недиагностированные болезни сердца.

При решении вопроса о проведении кислородотерапии измерения SpO_2 должны проводиться по крайней мере в течение 6–12 часов, обязательно как во время сна, так и во время бодрствования и кормления. Нижняя граница SpO_2 должна быть зарегистрирована как минимум в течение 95 % времени от всей продолжительности записи показателей. Концентраторы кислорода необходимы детям, у которых отмечаются десатурации как в ночное, так и в дневное время. Пациентам, у которых обнаруживается снижение уровня SpO_2 лишь на короткое время, кислородные концентраторы не требуются.

Кислородотерапия у больных с хронической гипоксемией должна быть постоянной, длительной, сопровождаться продолжительной пульсоксиметрией и может осуществляться в домашних условиях с помощью концентраторов кислорода. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SpO_2 на уровне не ниже 92 %, а у детей с ЛГ / легочным сердцем – не ниже 94 %, причем уровни SpO_2 должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования.

Рекомендуется прекращать кислородотерапию при стабильном состоянии пациента и только после отмены диуретиков и глюкокортикостероидов. Начинать отлучение от длительной кислородотерапии можно детям, у которых не отмечается симптомов дыха-

тельной недостаточности, свистящих хрипов, инфекционных заболеваний, наблюдаются нормальная прибавка массы тела и клинически стабильное состояние при скорости потока кислорода менее 0,5 л/мин. Если кислородозависимые дети без ЛГ могут поддерживать SpO₂ в пределах более 92 % при дыхании комнатным воздухом в течение двух часов, а скорость потока кислорода через носовые канюли составляет менее 0,1–0,2 л/мин, то их можно с успехом отлучать от дополнительного кислорода во время бодрствования. Если показатели SpO₂ в пределах нормы, прекращают кислородотерапию во время бодрствования, но продолжают во время сна, при этом ведется мониторинг ее значений с записью на протяжении всей ночи. Нормальные значения SpO₂ во время сна являются критерием для отмены кислородотерапии.

Гемотрансфузия. Гемотрансфузия эритроцитарной массы показана при гематокрите менее 30–35 % в зависимости от потребности в ИВЛ / кислородотерапии.

Питание. Выздоровление при БЛД возможно только при адекватном процессе роста легких. В связи с повышенными метаболическими потребностями принципиальное значение имеет обеспечение достаточной калорийности питания, равной 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 вводимых отдельно от аминокислот и глюкозы жировых эмульсий в количестве 2–3 г/кг в сутки) или с помощью назогастрального зонда. Больших объемов жидкости (> 150 мл/кг в сутки) необходимо избегать из-за опасности развития отека легких, особенно при ОАП. Важно раннее начало минимального энтерального питания (с 0,1–1,0 мл/кг в сутки) для снижения частоты развития БЛД и обеспечения трофики кишечника, а также стимуляция сосания, так как в последующие месяцы могут возникнуть трудности при кормлении через соску. Исключительный приоритет в качестве субстрата энтерального питания при вскармливании недоношенных детей имеет сцеженное грудное молоко / молоко, в которое требуется добавлять обогатитель (фортификатор) до 52 недель ПКВ с учетом нутритивного ста-

туса ребенка, по показаниям (масса ребенка менее 25-го перцентиля с учетом скорректированного возраста) можно использовать дольше. Для искусственного вскармливания рекомендуются смеси для недоношенных детей. Дети с БЛД нуждаются после выписки в смесях с более высокими калорийностью (до 80 ккал/100 мл), содержанием белка, минералов для обеспечения скачка роста. Профилактическим действием в виде снижения риска респираторных инфекций обладает вскармливание смесью с олигосахаридами грудного молока («Нан-супрема»). Важна позиционная и диетологическая профилактика ГЭР.

Глюкокортикостероиды. Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительным эффектом недоношенным детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительность вентиляции, частоту БЛД, но не снижает неонатальную смертность. Терапия дексаметазоном должна начинаться не ранее седьмого дня жизни, малыми дозами и коротким курсом. Это связано с высокой частотой ранних (нозокомиальные инфекции, перфорации ЖКТ, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга, повышение частоты детского церебрального паралича, ухудшение психомоторного развития, слепота) побочных эффектов препарата у недоношенных детей.

Глюкокортикостероиды применяют у детей старше семи суток, зависимых от ИВЛ ($FiO_2 > 0,5$; среднее давление в дыхательных путях $MAP > 7-10$ см вод. ст.; высокое PIP), при неудачных попытках экстубации, рентгенологических признаках, свидетельствующих о снижении прозрачности легочной ткани вследствие стойкого интерстициального отека; находящихся на ИВЛ в 36 недель ПКВ или нуждающихся в респираторной поддержке в 40 недель ПКВ. Курс гормональной терапии может уменьшить потребность ребенка в кислороде, облегчить отучение от ИВЛ и экстубацию.

Стартовая доза дексаметазона 0,15 мг/сут (1–3-й день), на 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, при этом курсовая доза дексаметазона составляет 0,89 мг/кг. Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на третьи сутки от начала лечения. В случае снижения FiO_2 , уменьшения PIP введение дексаметазона продолжается по данной схеме. При отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения дексаметазона на четвертый день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на три дня (4–6-й день), далее проводится снижение дозы – 0,15 мг/кг/сут (7–9-й день), 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. Возможность повторного курса дексаметазона обсуждается в случае, если ребенок реинтубирован или у него отмечается отсутствие эффекта от первого курса.

Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса грибковой этиологии, некротизирующего энтероколита. Стойкую гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиопатию, инфекционный процесс бактериальной этиологии предлагается не расценивать в качестве противопоказаний для назначения дексаметазона в указанных низких дозах.

В настоящее время постнатальное назначение гидрокортизона не может быть рекомендовано для профилактики БЛД, данный вопрос требует дальнейших исследований.

Метилксантины. За счет стимуляции дыхательного центра кофеин уменьшает потребность в ИВЛ и опосредованно – вентилятор-ассоциированное повреждение легких, снижая частоту БЛД и продолжительность кислородозависимости, ускоряя экстубацию. В РФ не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата, доступной является бензоат-натриевая соль кофеина, которую назначают из расчета 20 мг/кг/сут (нагрузочная доза) и 5 мг/кг/сут (поддерживающая). Назначать кофеин следует всем новорожденным массой тела < 1250 грамм, как можно раньше – с первых суток жизни. Отменяют кофеин при достижении пациентом ПКВ 33–35 недель и отсутствии апноэ, кислородозависимости. Помимо кофеина, снижает частоту апноэ недоношенных такой метод ароматерапии, как добавление саше с экстрактом ванили в инкубатор или кровать.

Эуфиллин, кроме бронходилатирующего эффекта, стимулирует дыхательный центр, улучшает растяжимость легких, сократительную функцию диафрагмы, диурез, снижает лёгочное 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 1,5–3,0 мг/кг в сутки, максимумно – до 6 мг/кг в сутки, с интервалом введения 12 часов.

Диуретики. У детей с БЛД при усилении потребности в кислороде, чрезмерной прибавке массы тела, сердечной недостаточности, эхокардиографических признаках диастолической дисфункции левого желудочка назначают диуретики для улучшения растяжимости легких, уменьшения сопротивления дыхательных путей и снижения легочного сосудистого сопротивления. Фуросемид (лазикс) – петлевой диуретик, его назначают при развивающейся БЛД в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки, внутривенно, или 2 мг/кг в сутки внутрь, разделив дозу на 1–3 раза. Рекомендуют применять его в течение короткого времени (до недели), так как длительное использование вызывает гиперкальциурию и, как следствие, – остеопороз, нефрокальциноз. Для длительной диуретической терапии (до 2–2,5 месяца) у детей с установленным диагнозом БЛД лучше подходит сочетание гидрохлортиазида (гипотиазида) по 3–4 мг/кг в сутки и спиронолактона (верошпирона) по 2–4 мг/кг в сутки внутрь в два приема. Эти препараты вызывают менее выраженные электролитные нарушения.

Ингаляционная терапия – доставка лекарственных аэрозолей в дыхательные пути. Аэрозоли – это дисперсные системы, состоящие из газовой среды и взвешенных в ней твердых или жидких частиц. Преимущества аэрозольной терапии обусловлены быстрым поступлением лекарственного вещества непосредственно в бронхиальное дерево, его местной активностью, низкой частотой и выраженностью системных побочных эффектов. Для ингаляций у новорожденных используют компрессионные или мембранные небулайзеры, но могут применяться и дозирующие ингаляторы,

подключаемые в дыхательный контур спейсер или аэроchамбер. Определенными преимуществами в виде повышения эффективности доставки лекарственного препарата в 4–5 раз, возможности применения для любых режимов ИВЛ, при любом положении в контуре, отсутствия влияния на параметры ИВЛ, нагрева препарата при распылении обладают микропомповые палладиевые небулайзеры Aeroneb Solo, AeronebPro. В качестве препаратов для ингаляционной терапии используют бронхолитики, ингаляционные глюкокортикоиды. Нельзя ингалировать нестерильные и щелочные растворы.

Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. Комбинированный препарат фенотерола гидробромид + ипратропия бромид (беродуал) относится к препаратам off-label у новорожденных, его назначение возможно решением консилиума с информированного согласия родителей, назначается в дозе 1 капля/кг на ингаляцию, растворяется в 2 мл 0,9 % раствора NaCl. Ингаляции проводятся с помощью компрессорного или мембранного небулайзера каждые 6–8 часов, только при клинически значимой бронхиальной обструкции при подтвержденном эффекте в виде снижения частоты дыхания или увеличении SpO₂ коротким курсом или ситуационно. Ошибкой является назначение короткодействующих (до 6–8 часов) ингаляционных бронхолитиков реже 3–4 раз в сутки.

Альтернативой системному применению дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (ИГКС). До настоящего времени нет данных о том, что использование ИГКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к уменьшению частоты симптомов или улучшает исходы. Вместе с тем они могут ускорять экстубацию у некоторых пациентов. Будесонид (пульмикорт) относится к препаратам off-label у новорожденных, он разрешен у детей в возрасте старше шести месяцев. Его назначение младенцам с БЛД возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. Остальные ИГКС в соответствии с инструк-

цией назначаются детям более старшего возраста. Вопрос о назначении ИГКС может рассматриваться в следующих клинических ситуациях: 1) у детей с тяжелой БЛД, т.е. находящихся / находившихся на ИВЛ в 36 недель ПКВ или в 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста при рождении); 2) при наличии симптомов бронхиальной обструкции и очевидной клинической пользы от ИГКС; 3) подозрение (рецидивы бронхиальной обструкции, особенно на втором-третьем году жизни, без лихорадки, после контакта с аллергенами, отягощенный семейный и личный аллергоанамнез) на бронхиальную астму (эмпирическая терапия длительностью минимум два месяца с оценкой эффекта); 4) бронхиальная астма у детей с БЛД и БЛД в анамнезе. Следует избегать бесконтрольного в отношении продолжительности и безопасности назначения ИГКС на амбулаторном этапе. После ингаляции ИГКС необходима обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором, умывание).

Легочные вазодилататоры. Вопрос о целевой терапии ЛГ необходимо рассматривать у детей с БЛД и стойкой ЛГ после оптимального лечения имеющегося заболевания дыхательных путей и сердца. Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой сердечной недостаточности (при выявлении умеренно выраженной гипертрофии и дисфункции правых отделов сердца), не связанных с патологией левой половины сердца или со стенозом легочной вены, венозной ЛГ.

Согласно рекомендациям Европейской сети по педиатрической легочной сосудистой болезни (EPPVDN) 2016 г., лекарственная терапия ЛГ носит ступенчатый характер (рис. 1.2). В качестве препарата первого выбора используется силденафил. Силденафил – мощный и селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Дозировка силденафила: внутривенно вводится в дозе 0,04–0,25 мг/кг/ч; перорально стартовая доза – 1–1,2 мг/кг/сут в 3–4 введения. Вопрос о назначении силденафила может рассматриваться в случае, если четырехнедельная кислородотерапия для целевой $SpO_2 > 95\%$ при подтвержденной ЛГ не привела к сниже-

нию показателя СДЛА при контрольном измерении или, в соответствии с американскими рекомендациями, СДЛА выше 2/3 от системного систолического давления (рис. 1.2). При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза может быть постепенно увеличена в течение двух недель до достижения желаемых значений СДЛА до максимальной дозы 8 мг/кг/сут под контролем ЭхоКГ. При назначении данного препарата рекомендуется постоянный контроль артериального давления и уровня оксигенации, оценить эффективность позволяет ЭхоКГ с определением показателя давления в легочной артерии.

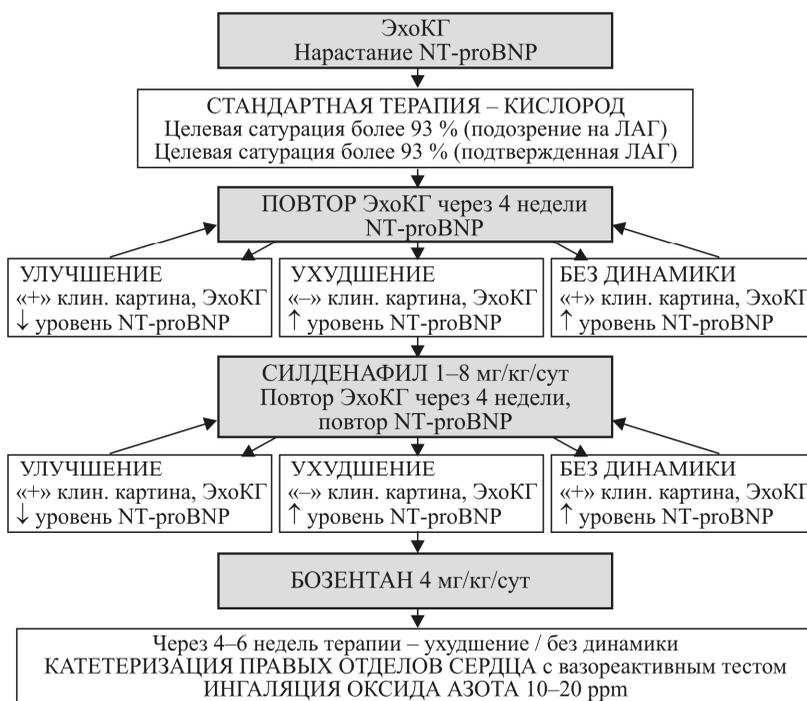


Рис. 1.2. Скрининг и тактика ведения ЛГ при БЛД по [Pulmonary hypertension..., 2016]

При неэффективности при контрольной ЭхоКГ терапии силденафилом в максимальной дозе через четыре недели от начала

приема препарата, развитии побочных эффектов, повышении сыровоточного уровня NT-proBNP рекомендуется назначение ингибитора эндотелиновых рецепторов типа А и типа В бозентана (разрешен с трех месяцев) в дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом.

Следующим шагом терапии, через 4–6 недель, при ухудшении или отсутствии положительной динамики, что подтверждается при катеризации правых отделов сердца и проведении вазореактивного теста, является назначение ингаляций оксида азота в дозе 10–20 ppm.

1.5. Дальнейшее ведение и прогноз

Ребенок может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение при условии, что ему не нужен дополнительный кислород, при этом SpO₂ выше 92 % при дыхании атмосферным воздухом, рентгенографическая картина в легких стабильна в динамике, наблюдается самостоятельное сосание и положительный прирост массы тела, нет инфекционного процесса. Пациенты с SpO₂ < 90–92 % (при наличии ЛГ с SpO₂ < 92–94 %) нуждаются в домашней кислородотерапии с помощью концентратора кислорода под контролем пульсоксиметрии. При проведении домашней кислородотерапии важно соблюдение техники безопасности эксплуатации кислородного оборудования с учетом маслоопасности и огнеопасности кислорода.

Диагноз БЛД устанавливается до достижения ребенком двухлетнего возраста, после это при формулировке диагноза заболевание указывается как имевшее место в анамнезе. Рекомендуется минимизировать контакты с инфекционными больными, воздействие аэрополлютантов, исключить пассивное и с возрастом активное курение, вакцинация в соответствии с Национальным календарем. Проводят обязательный контроль прибавок массы и роста, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии.

Больные с тяжелой БЛД с клиническими признаками хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка) нуждаются в наблюдении пульмонолога, контроле SpO₂, ЭхоКГ с определе-

нием давления в легочной артерии для исключения ЛГ/ЛС. В направлении в учреждение медико-социальной экспертизы и оформлении инвалидности нуждаются дети с тяжелой БЛД с развитием хронической дыхательной недостаточности II степени и гипоксемией, тяжелой ЛГ и хроническим ЛС. Данным категориям пациентов необходимы льготное лекарственное обеспечение, обеспечение средствами доставки препаратов в дыхательные пути (небулайзерами), концентраторами кислорода и пульсоксиметрами.

Чем меньше гестационный возраст, тем выше риск развития и степень тяжести БЛД. Дети, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 недель ПКВ, имеют высокую вероятность того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых двух лет жизни. Вместе с тем у большинства больных с возрастом состояние улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Морфологические и соответственно резидуальные рентгенологические изменения сохраняются пожизненно, поэтому нет смысла в контрольных рентгенологических исследованиях в динамике. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет частое развитие бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У детей с БЛД повышен риск персистирующих апноэ недоношенных (до 44–48 недель ПКВ), задержки роста и нервно-психического развития, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Клинические последствия БЛД включают острые бронхиты тяжелого течения, требующие госпитализации, назначения кислородотерапии, проведения ИВЛ, повторные эпизоды бронхиальной обструкции, хроническую дыхательную недостаточность, бронхиальную астму, облитерирующий бронхиолит, эмфизему легких, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

Основным этиологическим фактором тяжелых острых бронхиолитов у детей с БЛД с частой возможностью нозокомиального инфицирования является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Детям с БЛД в возрасте до двух лет, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних шести месяцев (дан-

ная терапия может включать в себя дополнительный кислород, системные стероиды и/или ИГКС, системные и ингаляционные бронходилататоры, диуретики), показана пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ паливизумаба (синагис). Разовая доза паливизумаба составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 3–5 внутримышечных инъекций препарата, проводимых с интервалом 30 ± 5 дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ (с октября – декабря до марта – апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. При нахождении ребенка в отделении патологии новорожденных в данный период первая инъекция проводится за 3–5 дней до выписки. До 40 % острых бронхитов у детей с ОНМТ связано с инфицированием риновирусом, что необходимо учитывать при обследовании пациентов.

Дети с БЛД имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы (БА). К группе риска относятся дети с отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным аллергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, аллергический ринит), эозинофилией в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте старше двух лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, ИГКС. Для подтверждения диагноза БА проводится аллергологическое обследование с определением специфических IgE к ингаляционным аллергенам (см. раздел 7.3). Терапия астмы проводится по общим принципам. По достижении пятилетнего возраста при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, бронхиальной обструкции рекомендуется исследование функции внешнего дыхания, КТ легких (при подозрении на развитие облитерирующего бронхита).

Смертность составляет 4,1 % у детей первых трех месяцев жизни, 1,2–2,6 % – на первом году жизни. Факторами неблагоприятного прогноза при БЛД являются ЗВУР; продолжительная

ИВЛ, в частности более шести месяцев; внутрижелудочковое кровоизлияние; ЛГ/ЛС; необходимость дотации кислорода в возрасте старше года.

БЛД – фактор риска развития ХОБЛ у взрослых, даже при отсутствии активного курения (см. раздел 7.4). Важна профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие данного заболевания, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями. К профессиям, связанным с повышенным риском ХОБЛ, относятся шахтеры; строительные рабочие, связанные с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

Список литературы к главе 1

1. Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, А.Д. Струтынская, М.А. Карнаушкина, М.Г. Кантемирова // Педиатрия. 2017. Т. 96, № 1. С. 117–122.

2. Болибок А.М. Оптимизация ведения пациентов с бронхолегочной дисплазией на основании изучения патоморфоза заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 27 с.

3. Бронхолегочная дисплазия: научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2012. 88 с.

4. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Изд-во РУДН, 2016. 384 с.

5. Бронхолегочная дисплазия: сводное резюме семинара / Р.Д. Хиггинс, А.Х. Джоб, М. Косо-Томас [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 71–82.

6. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией: федеральные клинические рекомендации / Союз педиатров России, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. М.: ПедиатрЪ, 2014. 52 с.

7. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией // Детские болезни сердца и сосудов. 2017. Т. 14, № 2. С. 69–83.

8. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? / М.А. Беляшова, Д.Ю. Овсянников, А.С. Зайцева [и др.] // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 6. С. 133–140.

9. Желенина Л.А. Бронхолегочная дисплазия: 50 лет изучения вопроса. СПб., 2017. 100 с.

10. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.

11. Интерстициальные заболевания легких у младенцев / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Беляшова, И.К. Ашерова. М.: Изд-во РУДН, 2014. 180 с.

12. Клинико-anamнестические и иммунологические особенности недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман [и др.] // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 29–33.

13. Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика нозокомиального бронхиолита РСВ-этиологии у детей групп риска тяжелого течения / И.В. Кршеминская, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Педиатрия. 2017. Т. 96, № 1. С. 50–57.

14. Кравчук Д.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.

15. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 211–219.

16. Овсянников Д.Ю. Небулайзерная терапия у новорожденных детей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 2. С. 7–10.

17. Овсянников Д.Ю. Терапия респираторного дистресс-синдрома новорожденных: обновленные рекомендации Европейского консенсуса // Клиническая и неотложная педиатрия. Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 1. С. 90–95.

18. Овсянников Д.Ю., Ахвледиани СД. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 55–73.

19. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 1 (3). С. 80–90.

20. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Латышева М.А. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины // Педиатрия. 2016. Т. 95, № 1. С. 122–128.

21. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.

22. Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 1. С. 152–161.

23. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце / Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева, А.А. Шокин, Е.Л. Дегтярева // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 2. С. 38–48.

24. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, А.Г. Антонов, О.В. Ионов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 1 (3). С. 161–175.

25. Рентгенодиагностика заболеваний легких у новорожденных детей / М.В. Дегтярева, А.В. Горбунов, А.П. Мазаев, А.В. Ерохина. М.: Логосфера, 2017. С. 111–128.

26. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых / Е.В. Бойцова, О.Н. Титова, Д.Ю. Овсянников, А.В. Богданова // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 87–96.

27. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. М.: МЕДпресс-информ, 2017. С. 135–143, 151–172.

28. Синдром Вильсона – Микити: обзор литературы и клинические наблюдения / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, М.В. Нароган [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 3 (5). С. 59–66.

29. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей / И.М. Миклашевич, М.А. Школьников, С.В. Горбачевский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 2. С. 101–124.

30. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, М.Г. Кантемирова, Е.С. Павлова [и др.] // Педиатрия. 2020. Т. 99, №1. С. 134–139.

31. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Назаровой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с.

32. Сон и его расстройства у детей / А.Б. Пальчик, Т.П. Калашникова, А.Е. Понятишин [и др.]. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 256 с.

33. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна): обзор литературы и клинические наблюдения / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Степанова, М.А. Беляшова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 47–59.

34. Тяжелый риновирусный бронхиолит у недоношенного ребенка с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, Т.И. Назарова, И.В. Кршенинская [и др.] // Педиатрия. 2017. Т. 96, № 4. С. 207–211.

35. Фармакотерапия бронхолегочной дисплазии: персонифицированный подход / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, Е.Б. Павлинова [и др.] // Педиатрия. 2020. Т. 99, № 2. С. 133–143.

36. Bhandari A., Panitch H. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia // *Semin Perinatol.* 2018. Vol. 42 (7). P. 471–477.

37. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants / S.F. Jeng, C.H. Hsu, P.N. Tsao [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2008. Vol. 50, № 1. P. 51–57.

38. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches / Z. Michael, F. Spyropoulos, S. Ghanta, H. Christou // *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2018. Vol. 11. P. 12.

39. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia / U. Krishnan, J.A. Feinstein, I. Adatia [et al.] // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 188. P. 24–34.e1.

40. Farstad, T., Brockmeier, F., Bratlid, D. Cardiopulmonary function in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a 2-year follow-up // *Eur. J. Pediatr.* 1995. Vol. 154. P. 853–858.

41. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants / E.K. Miller, J. Bugna, R. Libster [et al.] // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129 (1). P. e60–67.

42. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.

43. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK / A. Hilgendorff, C. Apitz, D. Bonnet, G. Hansmann // *Heart*. 2016. Vol. 102, suppl. 2. P. 49–56.

44. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus / D. Hines, N. Modi, S.K. Lee [et al.] // *Acta Paediatr.* 2017. Vol. 106 (3). P. 366–374.

45. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease / T. Gerhardt, D. Hehre, R. Feller [et al.] // *J. Pediatr.* 1987. Vol. 110. P. 448–456.

ГЛАВА 2

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ МЛАДЕНЦЕВ

(Е.Г. Фурман)

В настоящее время при оценке ФВД у детей раннего и дошкольного возраста рекомендуется выделять и использовать термины: «метод исследования младенческой ФВД», который применяется для обозначения исследования ФВД у спящих младенцев и маленьких детей (как правило, младше двухлетнего возраста), и «метод исследования ФВД у дошкольников», использующийся для обозначения тестов, применяемых у бодрствующих детей (обычно в возрасте от 3 до 6 лет). Ограниченный успех оценки ФВД получен у детей от 2 до 3 лет, однако частота неудач исследования ФВД в этом возрасте выше из-за больших ограничений в координации во время обследования и сотрудничестве с медицинским работником. Поэтому большинство исследователей предпочитают откладывать тестирование ФВД у бодрствующего ребенка до окончания третьего года жизни.

2.1. Влияние верхних дыхательных путей на состояние вентиляционной функции

Младенцы дышат преимущественно через нос, с носовым сопротивлением, которое приблизительно составляет 50 % от общего сопротивления дыхательных путей (Raw). В связи с этим важно помнить, что изменения в нижних отделах дыхательных путей в результате заболевания или терапевтических вмешательств при оценке Raw могут маскироваться патологией верхних дыхательных путей, особенно если недавно была перенесена острая респираторная инфекция (ринит). Рекомендуется, чтобы исследование ФВД у младенцев откладывалось не менее чем на три недели после перенесенной любой респираторной инфекции.

Вследствие того, что нос у младенца действует как эффективный фильтр для частиц распыляемого аэрозоля, направленного, например, на исследование обратимости изменений дыхательных путей, главным образом бронхов, данный аэрозоль может у младенцев достичь дистальных отделов дыхательных путей (мелких бронхов, бронхиол и альвеол) в меньшем количестве, по сравнению со взрослым, дышащим ртом.

Верхние дыхательные пути также играют важную роль в модуляции выдыхаемого потока и объема легких.

2.2. Особенности вентиляционной функции у младенцев

В младенчестве, несмотря на то, что эластичность легких подобна таковой у детей более старшего возраста, грудная стенка является достаточно резистентной, что приводит к увеличению времени выдоха по сравнению с более старшими детьми. Во время пассивного выдоха у младенцев легкие спадаются до гораздо более низкого объема по отношению к общей емкости легких (ОЕЛ), чем у детей старшего возраста. Имеются потенциальные трудности, возникающие в результате нестабильности функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких и тенденции к «закрытию» мелких дыхательных путей во время циклов «вдох – выдох». Эти особенности частично компенсируются повышением уровня выдоха во время первых шести месяцев жизни.

У младенцев экспираторная константа времени (τ_{rs}) рассчитывается как время (в секундах), необходимое для легких, чтобы пассивно выкачать до 63 % от их первоначального объема. 95 % полного опорожнения легкого происходит в течение трех констант времени, следовательно, динамическая гиперинфляция произойдет, если продолжительность выдоха будет меньше, чем три экспираторные константы времени. Это наиболее вероятно происходит в результате наличия любого короткого экспираторного времени (учащенное дыхание) или длинной экспираторной константы времени (вследствие увеличенного экспираторного сопротивления,

например, при бронхиальной обструкции). В такой ситуации младенец делает вдох прежде, чем он выдыхает воздух, до достижения пассивно определяемого объема покоящегося легкого.

Экспираторная константа времени (τ_{rs}) представляет собой производное дыхательной растяжимости («податливости», Crs) и дыхательного сопротивления (Rrs). Таким образом, если у здорового новорожденного с массой тела 4 кг:

$$Crs = 4 \text{ мл} \cdot \text{см вод. ст.} (\text{H}_2\text{O})^{-1} \text{ и}$$

$$Rrs = 40 \text{ см H}_2\text{O} \cdot L^{-1} \cdot \text{с},$$

где τ_{rs} составила бы 0,16 секунды, а опорожнение легкого было бы фактически завершено за 0,48 секунды.

Однако, если сопротивление повышается до $80 \text{ см H}_2\text{O} \cdot L^{-1} \cdot \text{с}$ при заболевании дыхательных путей, τ_{rs} удвоится. Это требует, чтобы время выдоха составляло не менее 0,96 секунды для полного опорожнения легких (то есть частота дыхания должна быть менее 30 в минуту при наличии соотношения вдох / выдох 1:1). Напротив, у новорожденного с РДС, у которого растяжимость (Crs) $< 10 \text{ мл} \cdot \text{см H}_2\text{O}^{-1}$, имеется высокая эластическая отдача и короткие τ_{rs} , все это приведет к быстрому опорожнению легких и формированию ателектаза.

Осведомленность о влиянии основополагающих различий в респираторной патофизиологии на экспираторную константу времени (τ_{rs}) жизненно важна как для выбора соответствующих режимов ИВЛ у детей, нуждающиеся в интенсивной терапии, так и для спонтанно дышащего ребенка. В течение первых месяцев жизни младенцы модулируют время выдоха и поток для поддержания адекватной функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких. Это опосредуется через тонические и фазовые вагусные рецепторы «растяжения», которые крайне чувствительны к изменениям в объеме покоя легких. Рефлекс растяжения Геринга – Брейера у детей первого года жизни, в отличие от взрослых, является физиологически активным в течение поступления воздуха в легкие во время вдоха. Мгновенное изменение частоты дыхания и клинической картины в ответ на небольшие изменения в покоя-

щемся объеме легкого можно увидеть во время применения непрерывного отрицательного или положительного давления, а также после паузы апноэ. В дополнение к изменениям частоты дыхания младенцы часто используют постинспираторную диафрагмальную и гортанную деятельность, чтобы замедлить (или затормозить) поток выдоха. Последний особенно заметен у тех детей, которые имеют РДС-синдром, который может проявляться слышимым хрюкающим дыханием, или грантингом (от английского grunt – «кряхтеть», «хрюкать»). Интубация удаляет этот защитный механизм и может привести к быстрому ухудшению, если только не компенсируется соответствующим уровнем конечного положительного давления на выдохе.

Способность модулировать поток выдоха, время, и, следовательно, остаточный объем легких (ООЛ) может быть физиологически полезным для ребенка, но это может усложнить попытки оценить респираторную функцию. В то время как активный рефлекс растяжимости Геринга – Брейера облегчает оценку пассивной респираторной механики у младенцев, изменчивость конечного экспираторного уровня может затруднять оценку и интерпретацию не только объемов легких, но и дыхательной механики во время принудительного выдоха (мгновенная объемная скорость выдоха, МОС), которые сильно зависят от объема. Развивающиеся изменения частоты дыхания и механики могут иметь значительное влияние на интерпретацию продольных изменений различных показателей, например, принудительное время выдыхания и объемы.

2.3. Состояние сна, седация и продолжительность процедуры исследования

Несмотря на то что были предприняты попытки оценить функцию легких у бодрствующих младенцев, измерения обычно выполняются во время сна, что облегчает расположение лицевой маски, проведение коротких окклюзий дыхательных путей (для оценки пассивной механики дыхания и при проведении плетизмографии) и осуществление торакоабдоминального сжатия во время

принудительных маневров выдоха. Репрезентативный и стабильный уровень выдоха для воспроизведения маневров объема легких обычного дыхания может быть достигнут, если ребенок находится в тишине, отсутствует быстрое движение глаз, пациент спит. Поскольку продолжительность тихих периодов сна обратно пропорциональна постконцептуальному, или постменструальному, возрасту (ПКВ = гестационный + послеродовой период) и может продолжаться < 10 минут у недоношенных младенцев, это может представлять реальную проблему при проведении исследования ФВД у очень глубоконедоношенных или незрелых младенцев. В силу того, что новорожденный адаптируется к постнатальному дыханию в первые 48 часов после рождения, надежная оценка ФВД из-за нестабильности паттернов дыхания механики легких в течение этого периода чрезвычайно затруднена.

2.4. Исследования у новорожденных без седации

Седация обычно противопоказана для исследования ФВД у новорожденных, если отсутствуют клинические показания к ней. Успешные измерения показателей ФВД с использованием полного спектра тестов обычно удается выполнить во время естественного сна после кормления практически у всех младенцев при достижении ими ПКВ 44 недель. Тесты, основанные на исследовании спокойного дыхания, например, метод форсированных осцилляций (ФОТ), метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания (MBW), флоуметрия спокойного дыхания (ФСД), могут использоваться у ребенка уже с рождения, тогда как принудительные экспираторные маневры и плетизмография обычно требуют успокоения, в силу этого возможны у детей после трехмесячного возраста.

Исследования, проводимые у детей без седации, более приемлемы как для родителей, так и для некоторых локальных этических комитетов, но в этом случае ограничивается набор методов исследования ФВД, которые могут быть использованы, и удлиняется продолжительность тестирования. Показатель успешного исследования ФВД (воспроизводимости) зависит от возраста ребенка

и типа процедуры и, как правило, составляет около 60 % в исследованиях на дому и в клиниках у детей без седации, по сравнению с приблизительно 90 % для большинства исследований, выполненных у детей в состоянии естественного сна. Определенные режимные моменты могут способствовать наступлению у пациента глубокого естественного сна к моменту проведения исследования: раннее пробуждение в день исследования, которое лучше назначать на время дневного сна по режиму данного ребенка, кормление непосредственно перед исследованием, изолированное от посторонних шумов помещение для проведения исследования.

2.5. Исследования у спящих младенцев

Некоторые комитеты по этике неохотно дают разрешения для здоровых младенцев, которые будут отобраны для исследований, требующих успокоения и медикаментозного сна, тогда как другие считают его неэтичным для успокоения уязвимых детей с респираторными заболеваниями, если результаты не могут быть правильно интерпретированы.

Седация обычно достигается использованием перорального хлоралгидрата в дозах от 50 до 100 мг/кг. Конкретный протокол седации, утвержденный в больнице, должен всегда соблюдаться. Противопоказания к седации имеются у небольшой доли детей с высоким риском, например, дети с известной или подозреваемой обструкцией верхних дыхательных путей, у которых седация обычно противопоказана и может привести к риску усугубления симптомов.

Хлоралгидрат, как было показано, имеет хороший профиль безопасности и был введен тысячам младенцев во всем мире без возникновения неблагоприятных побочных эффектов. Тем не менее горький вкус хлоралгидрата может вызывать реакцию детей, делая это наиболее стрессовым аспектом исследования ФВД для родителей. Более того, действие препарата может быть непредсказуемым, с вариабельностью наступления времени сна после введения от 15 минут до двух часов и более. Продолжительность последующего индуцированного сна может быть также изменчивой,

в связи с этим исследователи редко имеют более 45 минут для оценки ФВД.

Требуется получение информированного согласия родителей при выборе тестов, наиболее подходящих в каждом конкретном случае. Учитывая время для получения информированного согласия родителей и время, необходимое для младенцев, чтобы уснуть, родителям, возможно, придется потратить 3–4 часа в детской лаборатории исследования функции дыхания. Это может ограничивать их желание присутствовать на повторных обследованиях с интервалом менее шести месяцев. Осторожность в отношении повторной седации также ограничивает частоту, с которой могут выполняться последовательные исследования ФВД, потенциально ограничивая их клиническую ценность у отдельных младенцев.

Список литературы к главе 2

1. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, И.А. Карпова, С.Б. Палкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 61 (4). С. 70–76.

2. Влияние полиморфизмов в гене β_2 -адренорецептора (ADRB2) на уровень сопротивления дыхательных путей и тяжесть заболевания у детей с бронхолегочной дисплазией / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, М.С. Пономарёва, Т.П. Зелёная, Э.Б. Грошева // Вопросы практической педиатрии. 2016. № 11 (5). С. 7–11.

3. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении / И.В. Давыдова [и др.]// Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, №. 6. С. 42–51.

4. Allen J., Gappa M. The raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. The Joint American Thoracic Society / European Respiratory Society Working Group on Infant Lung Function // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2000. Vol. 161. P. 1760–1762.

5. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children /

N. Beydon [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2007. Vol. 175, №. 12. P. 1304–1345.

6. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age / M. Rosenfeld [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. 2013. Vol. 10, №. 2. P. S1–S11.

7. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Workshop Report: evaluation of respiratory mechanics and function in the pediatric and neonatal intensive care units / S. Peterson-Carmichael [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. 2016. Vol. 13, №. 2. P. S1–S11.

8. ATS/ERS Statement: Raised volume forced expirations in infants: Guidelines for current practice / S. Lum, J. Stocks, R. Castile [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2005. Vol. 172. P. 1463–1471.

9. Czovek D. Pulmonary Function Tests in Infants and Children // Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 2019. P. 174–211.

10. Infant respiratory function testing / J. Stocks, P.D. Sly, R.S. Tepper, W.J. Morgan (Eds.). John Wiley & Sons, 1996.

11. Lum S., Stocks J. Forced expiratory manoeuvres / P. Merkus, U. Frey, eds. // European Respiratory Monograph: Paediatric lung function. ERS Journals Ltd., 2010. P. 46–65.

12. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics / M. Gappa, J.J. Pillow, J. Allen [et al.] // Pediatr Pulmonol. 2006. Vol. 41. P. 291–317.

13. Official American Thoracic Society clinical practice guidelines: diagnostic evaluation of infants with recurrent or persistent wheezing / C.L. Ren [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2016. Vol. 194, №. 3. P. 356–373.

14. Reference equations for specific airway resistance in children: the asthma UK initiative / J. Kirkby, S. Stanojevic, L. Welsh [et al.] // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36. P. 622–629.

15. Stocks J., Lum S. Pulmonary Function Tests in Infants and Preschool Children // In: Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 2012. P. 169–210.

ГЛАВА 3

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МЛАДЕНЦЕВ, ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

(Е.Г. Фурман, И.В. Давыдова, Е.Б. Павлинова)

Данная глава посвящена, главным образом, доступным методам исследования ФВД у детей с рождения до шестилетнего возраста с кратким упоминанием современных специализированных методов, которые ограниченно применяются в немногочисленных исследовательских центрах.

В совместном заявлении Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) отмечается, что целый ряд методов осуществим у детей раннего и дошкольного возраста и их целесообразно использовать для раннего выявления отклонений со стороны функции легких у детей с различными заболеваниями. Итогом обсуждения экспертами данного вопроса стало издание в 2013 году клинических рекомендаций экспертной группы ATS по оценке ФВД у младенцев и дошкольников, в которых отдельные разделы посвящены БЛД. В данном документе подчеркивается, что методы исследования ФВД в данной возрастной группе осуществимы, существует коммерческое оборудование для проведения исследований, разработаны нормативы и указывается, какую информацию дает при БЛД применении каждого из методов.

Рабочая группа ATS по оптимальным методам мониторинга ФВД при муковисцидозе (МВ), БЛД и рецидивирующих эпизодах бронхиальной обструкции (свистящем дыхании) у детей младше шести лет выделяет следующие ключевые положения:

I. Семь методов исследования ФВД продемонстрировали свою безопасность, осуществимость и воспроизводимость у детей

младше шести лет с учетом того, что исследование проводится в состоянии покоя или седации, требует подготовки обследуемого и обучения персонала. Данные методы следующие:

1. Методы исследования младенческой ФВД.

1.1. Метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (raised-volume rapid thoracoabdominal compression, RVRTC).

1.2. Младенческая плетизмография.

2. Методы исследования ФВД у дошкольников.

2.1. Спирометрия у дошкольников.

2.2. Оценка специфического сопротивления дыхательных путей (specific airway resistance, sRaw).

2.3. Оценка сопротивления дыхательных путей, измеренной техникой прерывания потока (interrupter resistance, Rint).

2.4. Метод импульсных осцилляций (forced oscillation technique, FOT).

2.5. Метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания (multiple-breath inert gas washout, MBW).

II. Поскольку исследование было проведено в США, авторы указывали, что референсные значения для перечисленных методов были определены преимущественно для неиспаноязычных белых детей и зависели от конкретного устройства и используемой техники.

III. Выбор теста для обнаружения патологических изменений был обусловлен конкретными заболеваниями органов дыхания, а также индивидуальными патофизиологическими особенностями пациента. Например, метод исследования младенческой ФВД (в частности с помощью техники RVRTC) позволял обнаруживать начальные изменения ФВД у детей с муковисцидозом (МВ) в раннем возрасте. Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании обеспечивал наилучшее выявление патологических изменений у детей с МВ, по сравнению со здоровыми, в дошкольном возрасте путем обнаружения ранней неоднородной и локальной обструкции дыхательных путей при МВ. Различные методы определения респираторного сопротивления помогали идентифицировать гиперреактивность бронхов.

IV. Так же, как и у детей старшего возраста, регулярный мониторинг ФВД способен улучшить выявление ранних проявлений заболевания и обострений со стороны легких МВ у детей в возрасте до шести лет, что позволяет своевременно начать терапию. В настоящее время благодаря развитию технологий становятся доступными наиболее чувствительные тесты для МВ, например, тест вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания (МВW).

Краткая информация по преимуществам и недостаткам представленных методов приводится в табл. 3.1.

Т а б л и ц а 3 . 1

Сводная таблица методов оценки ФВД у детей младше 6 лет

Параметр	RVRTC в грудном возрасте	Плетизмография в грудном возрасте	Спирометрия в дошкольном возрасте	sRaw в дошкольном возрасте	Rint в дошкольном возрасте	FOT в дошкольном возрасте	МВW
1	2	3	4	5	6	7	8
Коммерческое оборудование	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стандартизированный регламент	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да
Безопасность	Да ¹	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Осуществимость	Да ¹	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Достаточные справочные данные популяционного уровня	Нет ²	Нет ²	Да ³	Нет	Да ³	Да ³	Да ³
Измерение интрасубъектной вариабельности во время теста	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
<i>Отличие пациентов с заболеваниями от здоровой контрольной группы</i>							
Муковисцидоз	Да	Да	Да ⁴	Да	Нет	Противоречивые данные	Да

Окончание табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Рецидивирующая бронхиальная обструкция	Да	Нет	Да ⁵	Изучается	Да ⁵	Изучается	Вероятно, да
БЛД	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Вероятно, да

Примечание: FOT (forced oscillation technique) – метод форсированных осцилляций (импульсная осциллометрия); MBW (multiple-breath inert gas washout) – метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания; Rint (interrupter resistance) – определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока; RVRTC (raised-volume rapid thoracoabdominal compression) – метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией; sRaw (specific airway resistance) – специфическое сопротивление дыхательных путей;

¹ – в проведенных экспериментах с углубленной подготовкой;

² – данные справочного характера, не подтвержденные для коммерческих устройств;

³ – преимущественно для белых детей нелатиноамериканского происхождения, зависит от конкретного использованного оборудования/метода;

⁴ – существенное совпадение между пациентами с МВ и контрольной группой; MBW более показателен в дошкольном возрасте;

⁵ – ответ на бронходилататоры по сравнению с базисными значениями, более показателен для разделения пациентов с заболеваниями и здоровых детей контрольной группы.

3.1. Младенческая плетизмография

Стандартная младенческая плетизмография

В основном применяется в крупных научно-исследовательских центрах и требует специального оборудования. Обследование можно провести у детей в возрасте от шести месяцев и старше с использованием седации. С помощью плетизмографии тела можно получить параметры, позволяющие оценить механику дыхания: растяжимость легких и сопротивление дыхательных путей воздушному потоку (R), последнее определяется по формуле

$$R = \frac{P_{\text{атм}} - P_{\text{А}}}{F},$$

где $P_{\text{атм}}$ – атмосферное давление (см вод. ст.); $P_{\text{А}}$ – внутриальвеолярное давление (см вод. ст.); F – скорость воздушного потока (л/с).

Специфическое сопротивление дыхательных путей (sRaw) оценивается во время дыхания ребенка без специальных дыхательных маневров через мундштук или модифицированную лицевую маску в камере плетизмографа (рис. 3.1). Этот метод может применяться у детей дошкольного возраста. Измерение sRaw при бодиплетизмографии не требует больших усилий от пациента, так как современное оборудование позволяет проводить исследование при обычном спокойном дыхании. Необходимо зарегистрировать по крайней мере 5–10 петель sRaw во время одного исследования. Оптимальное качество записи достигается, когда петли sRaw являются равномерными и воспроизводимыми.

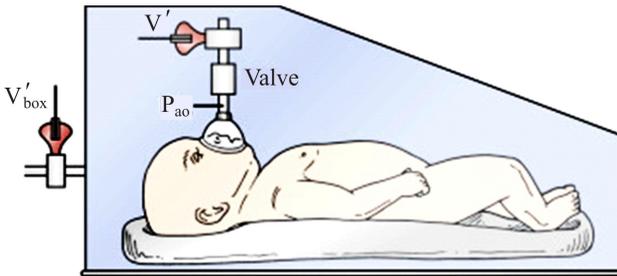


Рис. 3.1. Младенческая плетизмография
(адапт. рис. из [Czovek, 2019])

Общее специфическое сопротивление ($s\text{Raw}_{\text{tot}}$) определяется прямой линией между двумя точками максимального изменения объема на вдохе и выдохе. Поскольку sRaw – это производное сопротивления дыхательных путей (Raw) и ФОЕ, а оба эти параметра могут увеличиваться в случае обструкции дыхательных путей и гиперинфляции, данный показатель (sRaw) может использоваться для выявления обструктивной патологии у маленьких детей. Отличительной чертой $s\text{Raw}_{\text{tot}}$ является его

чувствительность к обструкции периферических дыхательных путей. Потенциальным недостатком sRawtot считается высокая вариабельность тестов.

Плетизмографическое измерение функциональной остаточной емкости (FRCpleth) и специфического сопротивления дыхательных путей (sRaw) производится во время сна младенца в плетизмографе. V_{box} – объем камеры, Valve – клапан, P_{a0} – начальное давление в ротовой полости, которое в момент перекрытия дыхательного потока становится равным альвеолярному давлению.

Показатели плетизмографического определения ФОЕ FRCpleth и Raw изучались в качестве исходов состояния ФВД у детей с БЛД как в младенческом, так и в школьном возрасте. Однако sRaw до сих пор не исследовалось у детей с БЛД дошкольного возраста в связи с пониженной концентрацией внимания и задержкой развития у многих этих пациентов.

Оценка объемных параметров дыхания методом воздушной плетизмографии на аппарате PEA-POD

Принципиально новым эффективным методом исследования объемных показателей ФВД у детей первого года жизни, в том числе глубоко недоношенных, является метод воздушной плетизмографии на анализаторе PEA-POD производства Life Measurement (США) (рис. 3.2).

Во всем мире этот метод признан эталонным для оценки соотношения жировой и безжировой тканей тела грудного ребенка. Еще одной уникальной возможностью этого метода является определение среднего значения объема газов (СОГ) в грудной клетке пациента, включая остаточный объем легких (ООЛ). Расчет СОГ производится с учетом функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких и объема дыхания (ОД) по формуле

$$\text{СОГ} = \text{ФОЕ} + 1/2\text{ОД}.$$

Данный метод имеет такие неоспоримые преимущества, как отсутствие необходимости специальной подготовки, включая медикаментозную седацию, безопасность и кратковременность

проведения исследования (пять минут). Единственным ограничением для использования этого метода является допустимая масса тела ребенка (не более 8 кг на момент исследования). Во время исследования ребенок дышит свободно, что позволяет получить объективные параметры объема газа в грудной полости и дыхательного объема.



Рис. 3.2. Анализатор состава массы тела для грудных детей PEA-POD

В настоящее время опубликовано достаточно много исследований по определению состава тканей тела у детей грудного возраста, однако респираторные параметры, определяемые данным методом, практически не изучены. Исследование объема газов в грудной полости методом воздушной плетизмографии на анализаторе PEA-POD впервые проведено в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей в 2016–2018 годах. Наибольший интерес представляют результаты данной работы, касающиеся возрастной динамики объемных параметров ФВД у недоношенных детей, и сопоставление этих же параметров, полученных на

одном и том же контингенте больных при использовании двух высокотехнологичных методов обследования – воздушной плетизмографии и ФСД. Так, было показано, что в первом полугодии жизни у недоношенных детей со сформировавшейся БЛД отмечается стойкое снижение объема дыхания на 20 % за счет большего ООЛ, что приводит к длительному сохранению более энергзатратного механизма дыхания, необходимого для обеспечения эффективного газообмена.

Обследование недоношенных детей со сформированной и несформированной БЛД двумя современными высокотехнологичными методами – воздушной плетизмографией и ФСД – позволило впервые получить количественные значения основных показателей ФВД у данных категорий пациентов в динамике (табл. 3.2, 3.3). Они могут служить ориентировочными параметрами для сопоставления вновь получаемых данных при обследовании детей с БЛД. Однако следует учитывать, что для получения нормативных значений параметров функции внешнего дыхания у такой сложной для проведения обследований категории больных потребуются дополнительные когортные исследования.

Т а б л и ц а 3.2

Возрастная динамика объема дыхания (TV), определенная методом ФСД у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС до 18 месяцев скорректированного возраста

Возрастной период	TV (мл), $M \pm \sigma$			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p^*
1 мес. – 2 мес. 29 дней ($n = 80$)	41,1 ± 11,3 ($n = 28$)	31,2 ± 8,1 ($n = 39$)	35,7 ± 10,6 ($n = 13$)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
3 мес. – 5 мес. 29 дней ($n = 85$)	58,4 ± 10,8 ($n = 20$)	47,2 ± 10,6 ($n = 53$)	52,7 ± 9,3 ($n = 12$)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
6 мес. – 8 мес. 29 дней ($n = 59$)	68,8 ± 18,6 ($n = 4$)	63,4 ± 11,9 ($n = 36$)	68,5 ± 16,4 ($n = 19$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Окончание табл. 3.2

Возрастной период	TV (мл), $M \pm \sigma$			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p^*
9 мес. – 11 мес. 29 дней ($n = 48$)	$86,9 \pm 7,5$ ($n = 4$)	$74,6 \pm 14,5$ ($n = 28$)	$93 \pm 14,5$ ($n = 16$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
12–18 мес. ($n = 40$)	$106,8 \pm 18,7$ ($n = 2$)	$94,5 \pm 18,2$ ($n = 32$)	$114 \pm 16,5$ ($n = 6$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Примечание: * – здесь и в табл. 3.3: 1 – дети без БЛД, 2 – с новой формой БЛД, 3 – с классической формой БЛД.

Таблица 3.3

**Возрастная динамика объема газа в грудной полости (TGV),
определенная методом воздушной плетизмографии
у недоношенных детей сформированной
и несформированной БЛД на первом году жизни**

Возрастной период	TGV (мл), $M \pm \sigma$			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p
1 мес. – 2 мес. 29 дней ($n = 80$)	$133,8 \pm 23,8$ ($n = 51$)	$124 \pm 24,2$ ($n = 26$)	$136 \pm 32,1$ ($n = 3$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
3 мес. – 5 мес. 29 дней ($n = 64$)	$179 \pm 22,5$ ($n = 33$)	$174 \pm 18,7$ ($n = 27$)	$178 \pm 12,1$ ($n = 4$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
6 мес. – 8 мес. 29 дней ($n = 28$)	$216,4 \pm 24,1$ ($n = 13$)	$194,7 \pm 12,5$ ($n = 12$)	$209,2 \pm 19,3$ ($n = 3$)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
9–12 мес. ($n = 11$)	$218,5 \pm 31,3$ ($n = 4$)	$218,5 \pm 7,8$ ($n = 5$)	$224 \pm 33,2$ ($n = 2$)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Наиболее высокие показатели объема дыхания отмечались в группе детей с новой формой БЛД преимущественно до 12 месяцев скорректированного возраста, что, вероятно, отражает необходимый и наиболее эффективный для оксигенации механизм дыха-

ния, согласно сформированному дыхательному объему в каждом возрастном периоде, и связано с созреванием дыхательного центра по мере роста ребенка, обеспечивающего наименее энергозатратный паттерн дыхания.

Таким образом, при использовании этих двух современных методов оценки функциональных возможностей респираторной системы у детей раннего возраста, в том числе новорожденных и грудных, в арсенале пульмонолога появляются объективные данные о скоростных, временных и объемных параметрах дыхания у маленьких пациентов, не способных к сотрудничеству с исследователем.

3.2. Метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией

Количество опубликованных статей, касающихся техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC) у младенцев с БЛД и у недоношенных детей, достаточно ограничено. Описание метода и показатели скорости выдоха у здоровых младенцев представлены на рис. 3,3–3.5 и в табл. 3.4. В обсервационном исследовании у 28 детей с БЛД показатели объема форсированного выдоха через 0,5 секунды (ОФВ_{0,5}) и МОС были снижены по сравнению с данными контрольной группы, и эти изменения сохранялись по мере роста. Сниженные показатели МОС также были зарегистрированы в течение первого года жизни у недоношенных детей без заболеваний органов дыхания по сравнению со здоровыми доношенными субъектами. Однако экспертами подчеркивается необходимость в дополнительных данных, которые требуются для доказательства этих первоначальных выводов.

Показатель FRCpleth, как сообщалось, был увеличенным у новорожденных с БЛД, и несколько исследований оценивали FRCpleth до и после вмешательства. Есть несколько продольных исследований: одно исследование показало, что соотношение FRCpleth/масса тела нормализуется в возрасте шести месяцев

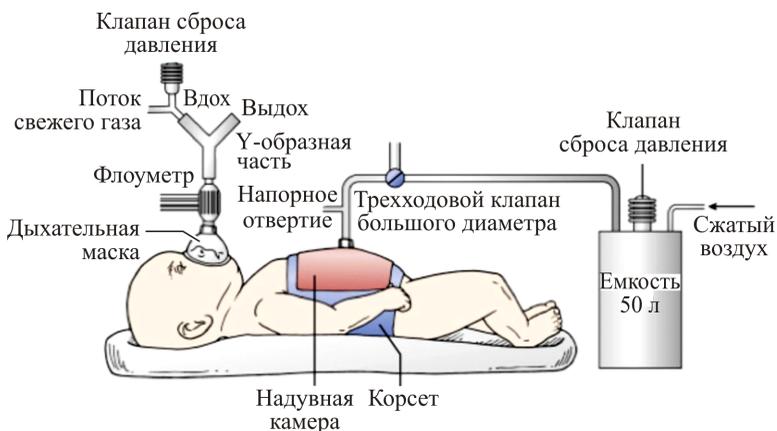


Рис. 3.3. Схема оборудования, используемого для техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC) (адапт. из [Czovek, 2019])

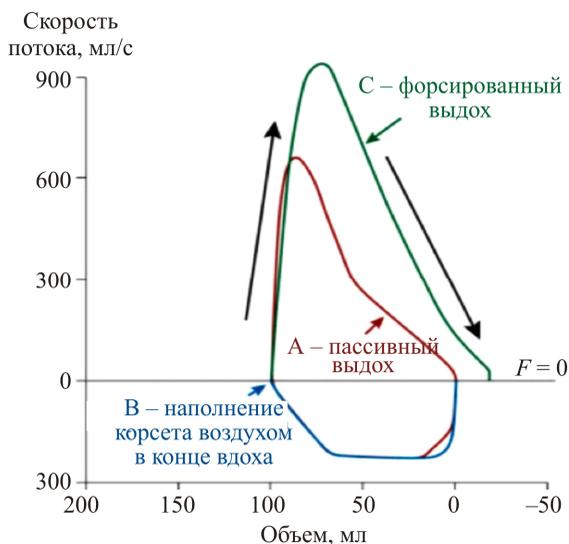


Рис. 3.4. Кривая объема форсированного выдоха, измеренная при самостоятельном выдохе ребенка и с помощью техники быстрой торакоабдоминальной компрессии

**Показатели скорости выдоха у здоровых младенцев
по данным метода быстрой торакоабдоминальной
компрессии с принудительной вентиляцией RVRTC
(Американское торакальное общество)**

Показатели скорости экспираторного потока (мл · с ⁻¹)			
Вес ребенка, кг	Спокойное спонтанное дыхание	Спокойное дыхание при использовании принудительной торакоабдоминальной компрессии	Быстрая торакоабдоминальная компрессия с принудительной вентиляцией (RVRTC)
< 2	0–100	0–200	0–500
2–4	0–200	0–500	0–1,000
4–10	0–300	0–1,000	0–3,000
10–15	0–500	0–1,500	0–3,000

у пациентов с БЛД, однако эти результаты должны быть интерпретированы с осторожностью с учетом возможного непропорционального роста ребенка: две группы исследователей сообщили, что форсированный ООЛ, измеренный с помощью плевтизмографии (FRCpleth), выше, чем ООЛ у этих младенцев, измеренный методом вымывания азота, что может быть связано с наличием несообщающихся ловушек газа в легочной паренхиме. Показано, что у детей с БЛД FRCpleth не улучшается после введения бронхолитических препаратов или после пероральной терапии диуретиками. В исследовании 18 детей с БЛД было показано, что повышение соотношения ООЛ/ОЕЛ сохраняется в течение последовательных измерений. Наконец, было продемонстрировано, что показатели FRCpleth были схожими в возрасте одного года среди 23 детей, которые находились на обычной вентиляции, по сравнению с пациентами, получившими высокочастотную вентиляцию или сочетание высокочастотной вентиляции с обычной.

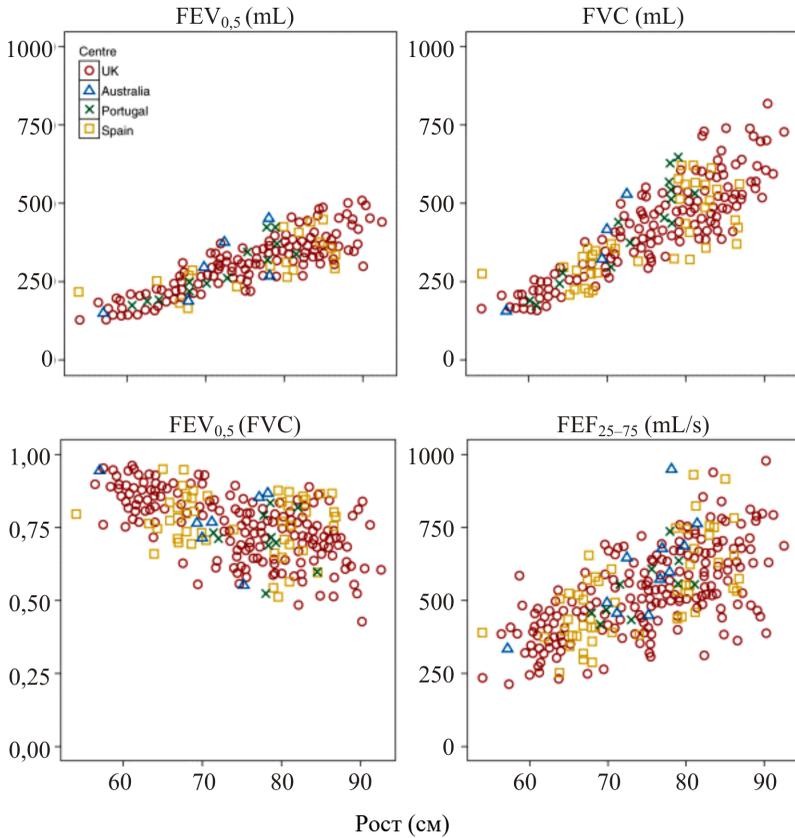


Рис. 3.5. Объемы форсированного выдоха (FEFV) у здоровых младенцев, измеренные с помощью техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с использованием коммерческого оборудования в многоцентровом исследовании (Великобритания, Испания, Португалия и Австралия): FEV_{0,5} (мл) – ОФВ_{0,5} объем форсированного выдоха за 0,5 секунды (мл); FVC – ФЖЕЛ форсированная жизненная емкость (мл); ОФВ_{0,5}/ФЖЕЛ [New reference ranges..., 2016]

Исследование функции внешнего дыхания у младенцев младше 24 месяцев с рецидивирующей и/или персистирующей бронхиальной обструкцией

В обзоре ATS/ERS проанализировано 35 исследований, касающихся анализа ФВД у младенцев в возрасте младше 24 месяцев. Из них только два исследования включали пациентов из той же когорты в двух разных временных точках и касались клинических исходов после оценки бронхиальной лабильности с применением бронхолитического средства с помощью метода быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией (RVRTC). В обоих описанных исследованиях сообщалось, что наличие бронхолитического ответа с помощью метода RVRTC являлось предиктором будущих эпизодов бронхиальной обструкции, требующих введения системных кортикостероидов.

Авторы измеряли выдыхаемый оксид азота во время однократного дыхания (single-breathexhalednitricoxide – SB-eNO) при скоростных показателях 50 мл/с во время быстрой торакоабдоминальной компрессии. В исследовании было показано, что уровень SB-eNO может предсказывать изменения функции легких и риск будущего свистящего дыхания / эпизодов бронхиальной обструкции и может быть биомаркером-предиктором для прогнозирования астмы у младенцев с бронхиальной обструкцией.

Еще в одном исследовании сравнили у младенцев с бронхиальной обструкцией предикторную ценность SB-eNO, уровень выдыхаемого оксида азота во время спокойного дыхания (tidal-breathingmixedexpired fraction of exhaled nitric oxide – tidal-FE NO), бронхолитического ответа и астма-предиктивного индекса в отношении риска возникновения будущих эпизодов бронхиальной обструкции. Было установлено, что показатель SB-eNO превосходил по предикторной ценности tidal-FE NO, бронходилатационный ответ и астма-предиктивный индекс в прогнозировании будущих обострений и персистирования свистящих хрипов в возрасте трех лет. Как SB-eNO, так и tidal-FENO были связаны со снижением функции легких с течением времени в этой когорте.

Мнения экспертного сообщества в отношении проведения исследования ФВД у детей первых 24 месяцев жизни с рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции противоречивы. Некоторые члены комитета ATS/ERS считают, что информация, полученная при исследовании ФВД в этом возрасте, не оправдывает бремя и риски, связанные с выполнением тестов. Среди рисков и бремени такого тестирования выделяют: потребность в седации; риски, связанные с окклюзией дыхательных путей, расширением желудка и аэрофагией; необходимость в дополнительном персонале для наблюдения за младенцем во время и после обследования. Среди потенциальных преимуществ исследования ФВД в этой когорте пациентов отмечают подтверждение или исключение положительной бронходилатации после ингаляции бронхорасширяющих препаратов, что может помочь клиницистам в уточнении этиопатогенеза заболевания, в то время как выявление рестриктивного паттерна может побудить исключить у пациента интерстициальное заболевание.

Таким образом, эксперты ATS/ERS рекомендуют дальнейшие исследования в когорте младенцев с персистирующим свистящим дыханием / бронхиальной обструкцией по оценке ФВД с использованием методики быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией, в том числе для улучшения прогнозирования и ведения этих больных. Подобный подход может быть использован и при диагностике БА у недоношенных детей как с БЛД, так и без нее.

3.3. Метод оценки сопротивления дыхательных путей путем прерывания воздушного потока

Метод оценки сопротивления дыхательных путей путем прерывания воздушного потока (R_{int}) является быстрым неинвазивным методом оценки вентиляционной функции, выполняемым при обычном дыхании обследуемого без использования дорогостоящего оборудования. При этой методике кратковременно перекрывается дыхательный поток (примерно на 100 мс). Сопротивле-

ние (Rint) рассчитывается из отношения изменения давления потока в дыхательных путях до или после окклюзии (в зависимости от техники). Это позволяет его использовать у детей дошкольного возраста – широко с трех лет, а у части обследуемых уже на первом году жизни, начиная с трехмесячного возраста (результативнее у этих детей проводить исследование во сне через 20–30 минут после кормления). В то же время применение метода Rint у новорожденных и младенцев может быть ограничено их низкими пиковыми показателями выдоха.

ATS совместно с ERS рекомендуют при исследовании вентиляционной функции методом Rint осуществлять окклюзию дыхательных путей во время выдоха. В настоящее время доступно для использования коммерческое оборудование, отработана стандартная методика исследования, имеются данные по безопасности обследования, осуществимости, воспроизводимости и эталонные уравнения. Для расчета должествующего сопротивления дыхательных путей Rint (кПа/л/с) с учетом роста ребенка может использоваться формула McKenzie: $1,275 - 0,006 \cdot \text{длина тела (см)}$.

Применение техники Rint у новорожденных и младенцев ограничено низкими пиковыми показателями выдоха, требованием использовать специальное оборудование. Однако ряд исследователей оценивали показатели Rint у детей дошкольного возраста, преждевременно рожденных с БЛД и без этого заболевания. Два исследования рассмотрели осуществимость и клиническую ценность Rint в дошкольных учреждениях у детей с БЛД и показали, что отмечается вариабельность показателей в зависимости от расы и возраста пациентов. В дошкольном возрасте значения показателя сопротивления, измеренные техникой Rint, были выше у бывших недоношенных детей как без БЛД, так и с таковой в анамнезе по сравнению со здоровыми, рожденными доношенными детьми. Показатели Rint были достоверно выше у детей с тяжелой БЛД, по сравнению с другой по тяжести БЛД и недоношенными без БЛД.

В нашем исследовании для оценки респираторного сопротивления, ответа на бронхолитик (Rint/RintPost) и значений биомаркеров легочного повреждения у детей с БЛД в разные возраст-

тные периоды были выделены три подгруппы в зависимости от скорректированного возраста. Первую (1) подгруппу составили 11 детей со скорректированным возрастом на момент обследования от 0 до 3,5 месяца, во вторую (2) подгруппу вошли 12 детей со скорректированным возрастом от 4 до 8,5 месяца и третью (3) – составили 17 детей со скорректированным возрастом от 9 до 21 месяца. Сравнивая показатели респираторного сопротивления и пробы с бронхолитиком у детей с БЛД в разные возрастные периоды, нами было получено, что R_{int} (абс.) увеличивался по мере роста ребенка, достигая пика у детей 2-й подгруппы, затем начинал снижаться у обследованных 3-й подгруппы, практически достигая уровня здоровых детей, сопоставимых по возрасту. С возрастом уменьшалась выраженность бронхолитического ответа: с $-35,5\%$ (у детей 1-й подгруппы) до -17% (у детей 3-й подгруппы), но показатель $R_{intPost}$ в 3-й подгруппе не достигал данных доношенных детей этого возраста.

Доля повышенных исходных значений R_{int} абс. (%) также была достоверно выше у детей с БЛД 1-й и 2-й подгрупп по сравнению с более старшими детьми с БЛД из 3-й подгруппы ($p_{1-3} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,04$), при этом доли повышенных значений R_{int} абс. (%) в 3-й подгруппе были сопоставимы с данными здоровых детей ($p_{0-3} = 0,6$) (рис. 3.6).

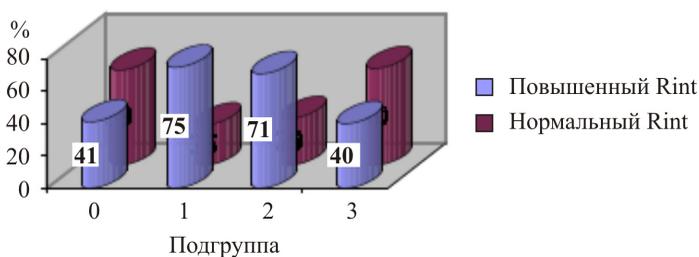


Рис. 3.6. Доля повышенных исходных значений R_{int} абс. (%) у детей с БЛД в разных подгруппах: 0 – здоровые дети, 1 – дети с БЛД 1-й подгруппы, 2 – дети с БЛД 2-й подгруппы, 3 – дети с БЛД 3-й подгруппы; $p_{1-2} = 0,6$; $p_{1-3} = 0,04$; $p_{2-3} = 0,04$; $p_{0-3} = 0,6$

Доля детей с положительной пробой на бронхолитик была достоверно выше во 2-й подгруппе по сравнению с показателями обследованных 3-й подгруппы ($p_{2-3} = 0,04$). У детей с БЛД 3-й подгруппы данный показатель остается достоверно выше ($p_{0-3} = 0,04$), чем у здоровых, сопоставимых по возрасту (рис. 3.7).

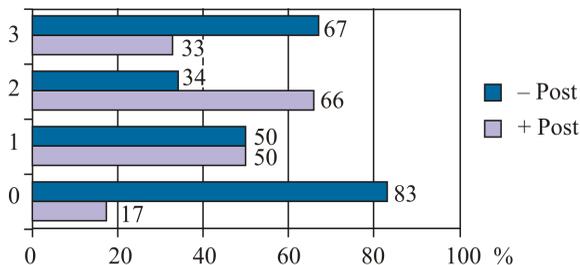


Рис. 3.7. Доля положительной пробы с бронхолитиком (+ RintPost) у детей с БЛД в разных подгруппах: 0 – здоровые дети, 1 – дети с БЛД 1-й подгруппы, 2 – дети с БЛД 2-й подгруппы, 3 – дети с БЛД 3-й подгруппы; $p_{1-2} = 0,6$; $p_{1-3} = 0,07$; $p_{2-3} = 0,04^*$; $p_{0-3} = 0,04^*$

Таким образом, у детей с БЛД до 9 месяцев скорректированного возраста отмечается повышенное респираторное сопротивление и выраженный ответ на бронхолитик, что свидетельствует о меньшем просвете дыхательных путей и повышенной их реактивности. По мере роста ребенка увеличивается поперечное сечение дыхательных путей, что отражается на снижении показателя исходного Rint и выраженности ответа на бронхолитик. Но доля детей с повышенной реактивностью дыхательных путей остается высокой в группе детей с БЛД и не достигает показателей здоровых.

3.4. Метод импульсной осциллометрии

Метод импульсной осциллометрии, или метод форсированных осцилляций (ФОТ) – еще одна простая техника оценки дыхательной механики и Raw, требующая меньшего сотрудничества, чем спирометрия. Во время проведения данного метода обследуемому пациенту подается в рот колебательный поток с последую-

щим измерением результирующего колебательного потока (рис. 3.8). Осцилляции вызывают колебательные движения стенок дыхательных путей. В FOT используют осцилляции с частотным диапазоном от 4 до 48 Гц. Для каждой частоты рассчитывают R_f (резистивная составляющая импеданса при частоте f , Гц) и суммарную величину эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции (X_f , реактивная составляющая импеданса при частоте f , Гц, или, иначе, реактанс). С помощью FOT можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции (проксимальный или дистальный). В настоящее время являются доступными коммерческое оборудование и методика для проведения FOT.

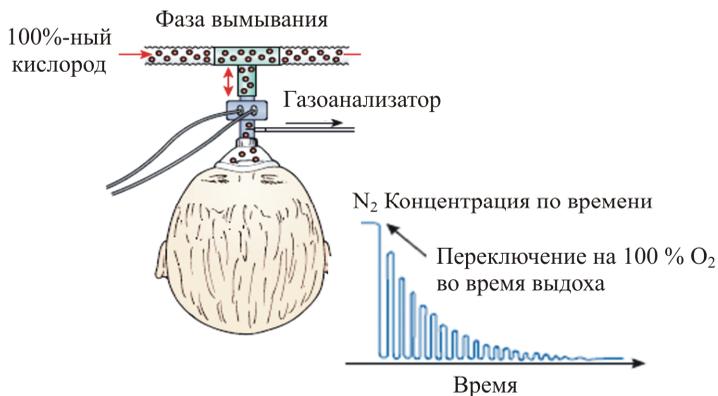


Рис. 3.8. Схематичное представление метода вымывания газа азота (N_2) при многократных циклах дыхания (адаптировано из [Czovek, 2019])

Имеется ограниченное число исследований, касающихся состояния вентиляционной функции по данным метода FOT у маленьких детей, преждевременно рожденных как с диагнозом БЛД, так и без него. Установлено, что в группе рожденных недоношенных дошкольников оба показателя (Rrs и респираторное реактивное сопротивление Xrs) были хуже по сравнению со здоровыми сверстниками. У детей с БЛД отмечалась также повышенная частотная зависимость

Rrs , более высокая резонансная частота и более низкое среднее значение Xrs по сравнению с соответствующими показателями недоношенных без БЛД.

3.5. Метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания

При проведении теста вымывания газа при многократных циклах дыхания пациент спокойно непрерывно дышит, методика не требует высокой кооперации и координации с пациентом, что дает возможность использовать ее в педиатрической практике (рис. 3.8). При тестах вымывания газа было предложено использовать меченые инертные газы, такие как фторид серы (SF_6), гелий, а также азот. До последнего времени метод вымывания газа с использованием масс-спектрометров для измерения уровня фторида серы и гелия не имел широкого распространения из-за дороговизны оборудования, исследования проводились лишь в специализированных центрах. В последнее время ATS совместно с ERS рекомендуют более широкое внедрение данного метода в клиническую практику для детей от 2 до 6 лет с целью ранней диагностики структурно-функциональных нарушений, в частности при МВ. Вычисляемый индекс неоднородности вентиляции (LCI) представляет собой отношение совокупного объема выдоха к ФОЕ. Многочисленными исследованиями доказано, что индекс неоднородности вентиляции является ранним значимым маркером структурных изменений периферических дыхательных путей.

В норме он не превышает 7: чем выше этот показатель, тем более неоднородна вентиляция легочной ткани у пациента. В частности, считается, что индекс LCI является более чувствительным показателем, чем $ОФВ_1$ или $МОС_{75}$, для обнаружения структурных перестроек легких (в том числе на уровне мелких бронхов) у пациентов с муковисцидозом, интерстициальными заболеваниями легких и различными аномалиями. Сотрудниками отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика

Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова профессором Ю.Л. Мизерницким и ведущим научным сотрудником С.Э. Дьяковой был оценен индекс неоднородности вентиляции (LCI) с помощью портативной дыхательной лаборатории (прибор Easy OnePro) методом вымывания азота. Таким образом, это подтверждает, что на практике становится возможной высокоточная комплексная оценка параметров внешнего дыхания, в том числе у детей дошкольного возраста.

Возможность выполнить тест у детей без седации зависит от возраста и колеблется от 30 % в возрасте от 2,5 до 3 лет до 70 % у детей старше 3 лет.

С целью повышения вероятности выполнения теста у младенцев с МВ младше 2,5 года используется седация, при этом условия данные индекса неоднородности вентиляции (Lung Clearance Index – LCI) оказываются увеличенными по сравнению с показателями у здоровых. LCI является полезным маркером для мониторинга раннего прогрессирования МВ у детей старше 2,5 года, при данном заболевании индекс LCI увеличивается.

Результаты исследований, выполненных у детей с БЛД, противоречивы. Данный метод позволяет выявить вентиляционную неоднородность при БЛД. Особенно четко вентиляционная неоднородность обнаруживается у детей с так называемой «старой» формой БЛД. Данные изменения были не характерными для «новой» формы БЛД.

3.6. Оценка спокойного дыхания методом флоуметрии

На современном этапе в арсенале педиатра появился высокотехнологичный метод изучения функционального состояния респираторной системы пациентов, не сотрудничающих с исследователем в силу своего возраста, – флоуметрия спокойного дыхания (ФСД). Исследование проводится в фазе глубокого естественного сна, что дает возможность получить воспроизводимый дыхательный паттерн и оценить показатели функции внешнего дыхания. Неоспоримым преимуществом метода является отсутствие травмирующих пациента факторов при выполнении исследования: не проводится инвазивных вмешательств, аппаратура не содержит облучающих эле-

ментов, осуществление исследования во время естественного сна ребенка исключает побочные эффекты седации. Флоуметрия спокойного дыхания является значимым неинвазивным методом исследования для осуществления скрининговой оценки функции внешнего дыхания у грудных детей. Данный метод используется для косвенной оценки обратимости нарушений бронхиальной проходимости по относительным временным ($tPTEF \% tE$) и объемным ($VPTEF \% Ve$) параметрам.

Ранее при сравнительной оценке функциональных параметров дыхательной системы детей в возрасте до пяти месяцев было показано, что у недоношенных петли «поток – объем» имеют вид вертикально вытянутого эллипса в связи со снижением растяжимости (комплаенса) легких и/или грудной клетки. Клиническим проявлением особенностей дыхательного паттерна недоношенных является компенсаторное увеличение частоты дыхания при сохраненном / сниженном относительном объеме дыхания. Следует отметить, что на фоне тахипноэ у недоношенных детей с БЛД в сравнении с таковыми без БЛД кривые «поток – объем» сжаты вдоль горизонтальной оси за счет более быстрого достижения максимальной скорости вдоха и выдоха, а также более быстрого снижения объемной скорости выдоха. Кроме того, эти кривые имеют уплощенную (иногда треугольную) форму своей экспираторной фазы (рис. 3.9).

Кроме того, было показано, что у детей с БЛД показатель абсолютного времени пикового потока на выдохе ($tPTEF$) обычно понижается в связи с нарушением бронхиальной проходимости на уровне нижних дыхательных путей.

Флоуметрия спокойного дыхания проводится детям с рождения до 2 лет в состоянии естественного сна, преимущественно во время первого дневного сна. Регистрация дыхательного паттерна должна осуществляться в медленноволновую фазу (nonREM) сна, так как в этот период дыхание ребенка максимально стабильно. Применяется респираторная маска, подключенная к аппарату, измеряющему скорость потока воздуха на вдохе и выдохе, и регистрируются не менее трех последовательных паттернов дыхания из 10–20 дыхательных циклов (рис. 3.10).

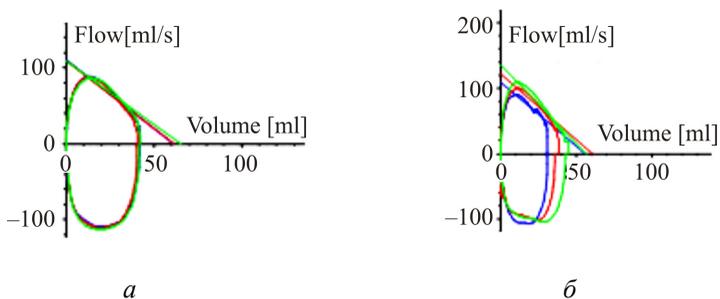


Рис. 3.9. Типичные варианты дыхательных паттернов флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей при отсутствии (а) и наличии (б) БЛД в возрасте младше пяти месяцев:
 а – ребенок В., 3 месяца, недоношенность (31 неделя), частота дыхания – 48–53/мин (выше нормы), относительный объем дыхания – 8,6–9,3 мл/кг (норма), $tPTEF\%tE = 26–29$ (норма), форма экспираторной части кривой «поток – объем» в виде вертикального овала (эллипса);
 б – ребенок Е., 4 месяца, недоношенность (30 недель), частота дыхания – 47–59/мин (выше нормы), относительный объем дыхания – 8,4–9,9 мл/кг (норма), $tPTEF\%tE = 18–19$ (снижен), форма экспираторной части кривой «поток – объем» в виде треугольника



Рис. 3.10. Проведение флоуметрии спокойного дыхания пациенту в возрасте девяти месяцев в состоянии естественного сна

Техническое обеспечение метода: аппарат для исследования функции внешнего дыхания MasterScreen производства Jaeger / CareFusionGermany 234 GmbH (Германия). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/03254 от 24.08.2010.

ФСД может быть использована для диагностики нарушений проходимости верхних и нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. Основными показаниями к проведению являются:

- последствия проведения ИВЛ в неонатальном периоде, длительная кислородозависимость;
- внутриутробная пневмония в анамнезе;
- бронхолегочные заболевания (БЛД, МВ, врожденные пороки развития органов дыхания);
- аллергические заболевания органов дыхания (БА);
- стридор (синдром шумного дыхания)
- апноэ.

Абсолютных противопоказаний для проведения ФСД не существует. К относительным противопоказаниям относят заболевания, сопровождающиеся нарушением проходимости верхних дыхательных путей:

- острый ринит;
- риноконъюнктивальный синдром;
- пороки развития верхних дыхательных путей и челюстно-лицевой области;
- инородное тело в верхних дыхательных путях.

В случае устранения данных нарушений проведение исследования становится возможным.

Основными показателями ФСД являются временные, скоростные и объемные. При проведении исследования измеряются скорость и длительность вдоха и выдоха, объем вдыхаемого воздуха. Перечисленные параметры объединены термином «паттерн дыхания» (ПД), обозначающим совокупность показателей ФСД и характеризующим объемно-временные соотношения в акте дыхания. Графическое изображение исследования ФСД в виде кривой «поток – объем» представлено на рис. 3.11.

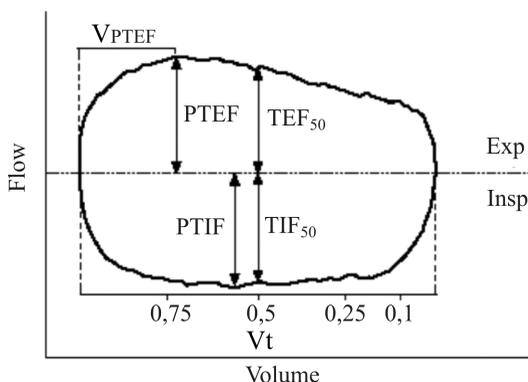


Рис. 3.11. График петли «поток – объем» с демонстрацией измеряемых параметров у здорового ребенка. Эллиптическая форма петли соответствует энергетически наиболее выгодному дыхательному паттерну.
 Примечание: flow – поток; volume – объем, PTEF – пиковый поток на выдохе, PTIF – пиковый поток на вдохе TEF₅₀ – максимальная скорость выдоха на момент выдоха 50 % от дыхательного объема, TIF₅₀ – максимальная скорость вдоха на момент вдоха 50 % от дыхательного объема, V_t – дыхательный объем

Во время исследования на мониторе фиксируется кривая «поток – объем» с автоматической оценкой параметров ФСД после каждого вдоха пациента. В завершающей фазе анализа на экране монитора отображаются усредненные показатели кривых «поток – объем» и спирограммы.

Утвержденных референтных значений у недоношенных детей в настоящее время нет. В настоящее время в качестве рекомендуемых принято использовать значения, полученные европейскими исследователями и имеющие наибольший индекс цитирования в научной литературе (табл. 3.5).

В рамках научного исследования, выполненного в 2014–2016 годах в Научном центре здоровья детей (г. Москва) у 113 недоношенных детей 1–24 месяцев жизни со сформированной и несформированной БЛД, проведено 200 анализов ФСД на первом и втором годах жизни, от 1 до 4 раз в динамике. Показано, что наиболее выраженные нарушения ФВД по результатам ФСД отмечаются в первом

**Рекомендуемые нормы для основных показателей флоуметрии
спокойного дыхания для здоровых детей первого года жизни
[Stocks, Tepper, Sly, 1996]**

Показатель	0–28 дней	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
RR	47–54	31–44	31–39	26–31
TV/BW, мл/кг	6,6–7,4	8,7–9,3	8,6–10	8,3–10,6
tE/tI	2,13–1,33	1,38	1,38	1,38
tPTEF/tE	0,4–0,43	0,29	0,26–0,29	0,26–0,29

Примечание: RR – частота дыхания; tE/tI – отношение времени выдоха / вдоха (индекс дыхания); TV/BW – относительный объем дыхания, мл/кг = дыхательный объем (мл) / масса тела (кг); tPTEF/tE – отношение времени между началом выдоха и точкой пикового потока к полному времени выдоха.

полугодии жизни у пациентов, рожденных до 28 недели гестации с ЭНМТ и сформировавших новую форму БЛД. В течение первых двух лет жизни у детей с БЛД методом ФСД регистрируются стойкие нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне даже вне обострения заболевания. Диагностическим маркером бронхиальной обструкции при БЛД является показатель tPTEF % tE при его значении 20 % и менее. Установлено, что такие абсолютные показатели, как tPTEF, TV (объем дыхания), имеют сильную и среднюю прямую, а RR (частота дыхания) отрицательную обратную корреляцию с массой тела и гестационным возрастом при рождении ($p < 0,05$). У более крупных и зрелых детей эти показатели соответственно выше, и чем старше ребенок, тем они больше приближаются к таковым здоровых доношенных детей. Показатель ФСД tPTEF % tE является наиболее информативным при оценке бронхиальной обструкции у недоношенных детей с БЛД. В первые два года жизни при функциональном обследовании вне обострения заболевания он колеблется в диапазоне 18,45–19,89 %, в то время как, по данным литературы, этот показатель у доношенных детей без БЛД соответствует 26–29 %. Несмотря на возрастную прибавку по объемным и временным показателям ФСД

у детей с БЛД, на фоне роста и развития бронхолегочной системы и всего организма в целом параметры механики дыхания имеют устойчивый характер, и снижение tPTEF % tE сохраняется по мере роста ребенка.

3.7. Компьютерная бронхофонография

Компьютерная бронхофонография (КБФГ) – метод, в основе которого лежит регистрация спокойного дыхания пациента с последующей компьютерной обработкой полученных результатов. В процессе исследования отсутствует необходимость выполнения дыхательных маневров, что позволяет осуществлять объективную диагностику обструктивных изменений со стороны респираторного тракта у детей любого возраста, начиная с первых месяцев жизни.

История КБФГ отсчитывается с 1976 года, когда в лаборатории Московского энергетического института под руководством профессора В.С. Малышева были инициированы исследования по компьютерному анализу паттерна дыхания человека. В 1982 году полученные результаты адаптированы профессором С.Ю. Кагановым для клинической практики.

Показания к проведению КБФГ:

– бронхообструктивный синдром различной этиологии (БЛД, МВ, обструктивный бронхит, врожденные пороки развития дыхательной системы, врожденные пороки сердца);

– аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;

– отягощенное течение неонатального периода (недоношенность, длительная искусственная вентиляция легких, длительная кислородотерапия, перенесенная пневмония);

– контроль эффективности проводимой терапии.

Противопоказания к проведению КБФГ:

– относительные: крик или плач ребенка, внешнее шумовое воздействие, наличие источников мощных силовых электромагнитных полей и тепла на расстоянии менее 1,5 м от прибора;

– абсолютные: не установлены.

При обследовании детей раннего возраста посредством КБФГ необходим комплект оборудования, включающий лицевую маску, микрофон с высокочувствительным датчиком, наушники, блок фильтров и управления «Паттерн-01» (разработчик – Московский энергетический институт, Россия; регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04789 от 22.04.2009 г.), ноутбук с установленным программным обеспечением «Паттерн» (рис. 3.12).



Рис. 3.12. Схематическая иллюстрация оборудования, используемого для проведения компьютерной бронхофонографии у детей раннего возраста

КБФГ проводят в состоянии спокойного бодрствования ребенка. В процессе диагностики дети первых лет жизни могут лежать в кроватке или сидеть на коленях у родителей, дети старше года обследуются сидя. Физическая активность исключается за 30–40 минут до исследования, прием пищи – за 1,5–2 часа.

При проведении КБФГ ребенок дышит через лицевую маску. Ее подключают к микрофону со встроенным высокочувствительным датчиком, способным регистрировать колебания звуковых волн в широком спектре частот, включая частоты, не воспринимаемые ухом человека. Запись дыхания запускается программой «Паттерн» и продолжается в течение 10 секунд. Желательно совмещение старта записи с началом выдоха, дыхание пациента кон-

тролируется посредством наушников. Исследование проводится не менее трех раз до получения воспроизводимых результатов.

Блок фильтров распределяет звуковые сигналы, полученные в процессе регистрации дыхания, на три основных диапазона акустического спектра: низкочастотный (от 200 до 1200 Гц), средних частот (1200–5000 Гц), высокочастотный (более 5000 Гц). Программой «Паттерн» анализируются энергетические затраты респираторной системы на возбуждение звуковых феноменов в указанных диапазонах, результаты анализа представляются в виде количественных данных (акустические компоненты работы дыхания) и специфического графика – паттерна дыхания (рис. 3.13).

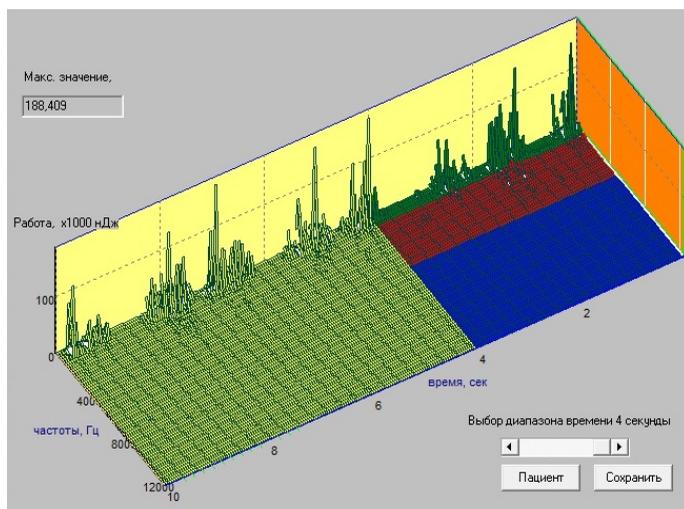


Рис. 3.13. Паттерн дыхания здорового ребенка
(примечание: зеленый цвет – диапазон низких частот, красный цвет – диапазон средних частот, синий цвет – диапазон высоких частот)

Интенсивность акустических компонентов работы дыхания не зависит от возраста, пола, роста и массы тела обследуемых пациентов.

Установлено, что акустический компонент работы дыхания в диапазоне низких частот ($АРД_1$) отражает состояние верхних дыхательных путей. Повышение $АРД_1$ свыше 100 мкДж свидетельствует о нарушении назальной проходимости.

Акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот ($АРД_3$) характеризует бронхиальную проходимость на уровне крупных и средних бронхов. Обтурация их просвета мокротой проявляется увеличением $АРД_3$ более 10 мкДж.

Наиболее информативным показателем КБФГ является акустический компонент работы дыхания в диапазоне высоких частот ($АРД_2$). Значения $АРД_2$ свыше 0,2 мкДж свидетельствуют об обструкции нижних дыхательных путей и коррелируют с сухими хрипами, выявляемыми при аускультации легких. У детей старшего возраста доказано наличие умеренной отрицательной взаимосвязи между $АРД_2$ и объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). С помощью КБФГ возможна оценка обратимости бронхиальной обструкции. Результат бронходилатационного теста считается положительным в случае снижения $АРД_2$ на 50 % и более от исходных значений. В целом чувствительность КБФГ в диагностике обструктивных нарушений вентиляции составляет 86,4 %, специфичность – 90,9 %.

Доказана эффективность метода КБФГ в выявлении нарушений ФВД у детей с РДС и БЛД.

Обследование недоношенных новорожденных, перенесших РДС, выявило более высокие значения $АРД_1$, $АРД_2$ и $АРД_3$ в сравнении с данными преждевременно рожденных детей без дыхательных нарушений. Была отмечена зависимость изменений параметров КБФГ от тяжести клинических проявлений РДС и выраженности рентгенологических изменений в легких.

Существенное повышение $АРД_2$ характерно для младенцев, сформировавших впоследствии БЛД. Проведение КБФГ позволяло заподозрить начальную стадию развития заболевания в периоде разрешения РДС. Для детей было типично повышение $АРД_2$ до 0,18 [0,09; 0,55] мкДж на 1–2-й неделе жизни.

На момент постановки диагноза БЛД результаты КБФГ отражали наличие бронхиальной обструкции и рестриктивных нарушений за счет фиброза легочной паренхимы. Установлена большая тяжесть вентиляционных нарушений у детей с классической формой заболевания, при которой величина $АРД_2$ в 1,2 раза

превышала значения, полученные в результате обследования больных с новой формой.

Для младенцев с БЛД характерна скрытая бронхиальная обструкция. На фоне проводимой терапии у больных БЛД к двум месяцам достигалась клиническая ремиссия заболевания, однако, по данным КБФГ, сохранялись изменения в высокочастотном диапазоне, в дальнейшем повышенные значения APD_2 регистрировались на протяжении первого полугодия жизни. Кратковременная терапия суспензией будесонида для небулизации не оказывала существенного влияния на величину APD_2 , и только длительное (до шести месяцев) назначение препарата приводило к двукратному снижению акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне.

3.8. Спирометрия у дошкольников

Спирометрия широко используется для оценки функции легких у детей старшего возраста и взрослых. Существует несколько причин, по которым эта методика привлекательна для применения у детей дошкольного возраста. Оборудование является повсеместно доступным, было опубликовано клиническое руководство для проведения и интерпретации результатов спирометрии у детей дошкольного возраста. С учетом этого можно осуществить лонгитудинальные спирометрические исследования от дошкольного возраста до взрослого периода при самых разных заболеваниях, включая детей с БЛД в анамнезе.

Потенциально спирометрия может обеспечить важную продольную оценку вентиляционной функции для маленьких детей с БЛД, у которых могут отмечаться отклонения в росте легких и обструкция дыхательных путей в раннем возрасте. К сожалению, отсутствуют достаточные данные о показателях спирометрии у детей дошкольного возраста с БЛД, и пока нет данных, подтверждающих, что спирометрия клинически полезна для этой когорты пациентов. Другим препятствием для клинического применения спирометрии у недоношенных детей являются меньшая частота успешного выполнения спирометрического обследования, связанная с более низкими средними показателями когнитивной функции.

Необходимо учитывать, что критерий положительного бронходилатационного ответа, используемый у старших детей, оцениваемый по спирометрии и обычно определяемый как улучшение показателя $ОФВ_1 \geq 12\%$ и/или 200 мл, не подходит для шестилетних детей. У детей от 3 до 6 лет предложено использовать в качестве критерия положительного бронходилатационного теста увеличение показателя объема форсированного дыхания за 0,75 секунды ($ОФВ_{0,75}$) на 11 % и более.

Список литературы к главе 3

1. Басаргина Е.Ю. Современные методы клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.

2. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, И.А. Карпова, С.Б. Палкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 61 (4).

3. Бронхофонография как метод оценки эффективности реабилитационных мероприятий у детей с бронхолегочной дисплазией / Е.Г. Кузнецова [и др.] // Научный поиск. 2015. № 2.3. С. 3–4.

4. Бронхофонография у детей 2–7 лет при бронхообструктивном синдроме / Ю.А. Лерхендорф [и др.] // Практическая медицина. 2017. № 2 (103). С. 54–60.

5. Влияние полиморфизмов в гене β_2 -адренорецептора (ADRB2) на уровень сопротивления дыхательных путей и тяжесть заболевания у детей с бронхолегочной дисплазией / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, М.С. Пономарёва, Т.П. Зелёная, Э.Б. Грошева // Вопросы практической педиатрии. 2016. № 11 (5). С. 7–11.

6. Галягина Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ перинатальных и отдаленных исходов у детей с врожденными пороками развития легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2014. 24 с.

7. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий: регистрационный

номер медицинского изделия ФСР 2009/04789 [Электронный ресурс] / РФ, Федер. служба по надзору в сфере здравоохранения. М., 2009. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch> (дата обращения: 13.04.2019).

8. Добрынина О.Д., Мещеряков В.В. Компьютерная бронхофонография в диагностике обратимости бронхиальной обструкции при заболеваниях органов дыхания у детей // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12, № 5. С. 15–24.

9. Добрынина О.Д., Мещеряков В.В. Диагностические возможности компьютерной бронхофонографии при бронхиальной астме у детей 5 лет и младше // Уральский медицинский журнал. 2017. № 5 (149). С. 60–66.

10. Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, №. 4. С. 79–83.

11. Значение бронхофонографии в диагностике и прогнозировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е.Б. Павлинова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92, № 2. С. 57–62.

12. Игнатъева А.В., Гаймоленко И.Н. Бронхиальная проходимость у детей с бронхолегочной дисплазией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Т. 56. С. 68–72.

13. Клиническое течение и структурные изменения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е.Ю. Запевалова [и др.] // Педиатр. 2016. Т. 7, №. 1. С. 50–57.

14. Клюхина Ю.Б. Особенности бронхолегочной системы детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 27 с.

15. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / под ред. Н.А. Геппе, В.С. Малышева. М.: Медиа Сфера, 2016. 108 с.

16. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания // Практическая пульмонология. 2014. № 1. С. 39–44.

17. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни / И.В. Давыдова [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5, № 6. С. 42–44.

18. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока / Е.Г. Фурман, М.С. Пономарева, А.М. Ярулина [и др.] // Пульмонология. 2009. № 1. С. 55–58.

19. Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста: пособие для врачей / Е.Г. Фурман [и др.]. Пермь, 2008. 32 с.

20. Оценка функции внешнего дыхания у детей раннего возраста с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани / В.В. Чемоданов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 5. С. 48–51.

21. Павлинова Е.Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: дис. ... д-ра мед. наук; [Место защиты: Перв. Моск. гос. мед.ун-т]. М., 2013. 241 с.

22. Павлюкова Е.В. Особенности развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.

23. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни / Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти, И.В. Давыдова, О.В. Кожевникова, В.В. Алтунин. М.: ПедиатрЪ, 2012. 32 с

24. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении / И.В. Давыдова [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, №. 6.

25. Черняк А.В. Измерение сопротивления дыхательных путей при бодиплетизмографии // Практическая пульмонология. 2016. №. 4.

26. «АСТ для детей от 4 лет» и оценка сопротивления дыхательных путей – новые инструментарии для оценки контроля над бронхиальной астмой у дошкольников / И.П. Корюкина [и др.] // Аллергология. 2006. Т. 3. С. 3–6.

27. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy / G. Kurland [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2013. Vol. 188, №. 3. P. 376–394.

28. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age / M. Rosenfeld [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. 2013. Vol. 10, № 2. P. S1–S11.

29. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children / N. Beydon, S.D. Davis, E. Lombardi [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007. Vol. 175, № 12. P. 1304–1345.

30. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry / L.E. Busi [et al.] // *Thorax*. 2017. Vol. 72, № 4. P. 367–372.

31. ATS/ERS Statement: Raised volume forced expirations in infants: Guidelines for current practice / S. Lum, J. Stocks, R. Castile [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2005. Vol. 172. P. 1463–1471.

32. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children / L.M. Borrego [et al.] // *Archives of disease in childhood*. 2013. Vol. 98, № 2. P. 112–117.

33. Czovek D. Pulmonary Function Tests in Infants and Children // *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2019. P. 174–211. e4.

34. Exhaled nitric oxide predicts persistence of wheezing, exacerbations, and decline in lung function in wheezy infants and toddlers / M. Elliott [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. 2013. Vol. 43, № 12. P. 1351–1361.

35. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers / J.S. Debley [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 125, № 6. P. 1228–1234. e13.

36. Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children // *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2018. Vol. 89 (2). P. 148–156.

37. Infant respiratory function testing / J. Stocks, P.D. Sly, R.S. Tepper, W.J. Morgan (eds.). John Wiley & Sons, 1996.

38. Lum S., Stocks J. Forced expiratory manoeuvres / P. Merkus, U. Frey, eds. *European Respiratory Monograph: Paediatric lung function* // *ERS Journals Ltd*. 2010. P. 46–65.

39. Motor coordination difficulties and physical fitness of extremely-low-birthweight children / Y.R. Burns [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009. Vol. 51, № 2. P. 136–142.

40. New charts for the assessment of body composition, according to air-displacement plethysmography, at birth and across the first 6 mo of life / T. Norris [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. 2019. Vol. 109, №. 5. P. 1353–1360.

41. New reference ranges for interpreting forced expiratory manoeuvres in infants and implications for clinical interpretation: a multicentre collaboration / S. Lum, V. Bountziouka, A. Wade [et al.] // *Thorax*. 2016. Vol. 71 (3). P. 276–283.

42. Official American Thoracic Society clinical practice guidelines: diagnostic evaluation of infants with recurrent or persistent wheezing / C.L. Ren [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016. Vol. 194, №. 3. P. 356–373.

43. Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age / M. Rosenfeld [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. 2013. № 10 (2). P. 1–11.

44. Preschool Multiple-Breath Washout Testing / P.D. Robinson, P. Latzin, K.A. Ramsey [et al.] // *An Official American Thoracic Society Technical Statement American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018. Vol. 197 (5). P. 1–19.

45. Reference equations for specific airway resistance in children: the asthma UK initiative / J. Kirkby, S. Stanojevic, L. Welsh [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. P. 622–629.

46. School-age follow-up of prophylactic versus rescue surfactant trial: pulmonary, neurodevelopmental, and educational outcomes / R.A. Sinkin [et al.] // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101, № 5. P. e11–e11.

47. Stocks J., Lum S. Pulmonary Function Tests in Infants and Preschool Children // *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2012. P. 169–210.

48. Taussig L.M., Landau L.I. *Pediatric respiratory medicine*. Elsevier Health Sciences, 2008.

ГЛАВА 4

ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ

(Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников)

Измерение уровня кислорода в крови является суррогатным маркером для анализа содержания уровня кислорода в тканях: уровень тканевого кислорода намного ниже уровня кислорода крови. Кислород в артериальной крови присутствует в виде PaO_2 (растворенный кислород) и SaO_2 (кислород, связанный с гемоглобином). До того момента пока уровень PaO_2 составляет 60 мм рт. ст., SaO_2 остается выше 90 %. Если PaO_2 составляет менее 60 мм рт. ст., это может привести к значительному снижению SaO_2 и ухудшению доставки кислорода в ткани.

Оценить оксигенацию у постели ребенка сложно, поскольку на степень видимого цианоза влияют многие факторы состояния пациента, в том числе концентрация гемоглобина и сохранность периферического кровообращения. Клинически определяемый цианоз отражает абсолютную концентрацию дезоксигемоглобина (Hb), а не отношение Hb к оксигемоглобину (HbO_2). Так, наличие анемии делает клиническое обнаружение низкого PaO_2 более трудным, в то время как цианоз может присутствовать у пациентов с полицитемией, даже если PaO_2 только минимально снижается. Установлено, что цианоз будет наблюдаться, когда в капиллярах содержание сниженного гемоглобина составляет приблизительно 5 г/дл, что соответствует приблизительно 3 г/дл в артериальной крови.

Уровень HbO_2 можно оценить с помощью пульсоксиметров. Пульсоксиметр чаще всего используется для неинвазивной оценки оксигенации крови пациента. Работа данных приборов основывается на способности гемоглобина, связанного с кислородом (HbO_2) и не связанного с ним (Hb), абсорбировать свет различной длины волны – 660 и 940 нм соответственно. Светодиоды излучают потоки света, которые, проходя через ткани, достигают фотодетектора.

Пульсоксиметр определяет величину артериальной пульсации и по специальному алгоритму оценивает степень насыщения гемоглобина кислородом. Соотношение между количеством кислорода, связанного с гемоглобином, и кислородной емкостью крови, выраженное в процентах, называется сатурацией (насыщение артериальной крови кислородом):

$$SaO_2 = (O_2, \text{ связаный с HbO}_2 - \text{кислородная емкость крови}) \times 100 \%$$

В клинической практике используются пульсоксиметры, испускающие свет только в двух диапазонах (600–750 и 850–1000 нм), с помощью которых определяется фракция оксигенированного (HbO₂) и восстановленного гемоглобина (Hb), но не учитывается мет- и карбоксигемоглобин.

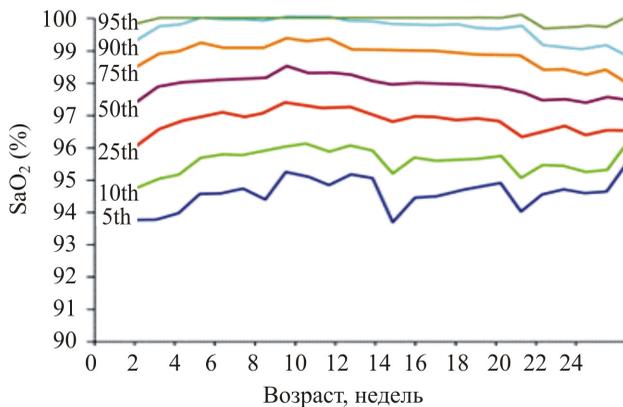
Измерение синхронизировано с пульсом артериальной крови и, таким образом, облегчает определение значения насыщения Hb, подобного артериальному.

Погрешность традиционных пульсоксиметров, определяющих транскутанную периферическую сатурацию (SpO₂), составляет приблизительно 2–5 % по сравнению с сатурацией, определенной методом ко-оксиметрии (SaO₂). Насыщение Hb кислородом образца крови может быть непосредственно проанализировано с помощью ко-оксиметра, устройства, которое использует свет с несколькими длинами волн для дифференциации HbO₂ от Hb, карбоксигемоглобина (HbCO) и метгемоглобина. Использование ко-оксиметра является обязательным, когда врач предполагает отравление CO, поскольку HbCO розового цвета, или подозревает наличие метгемоглобина.

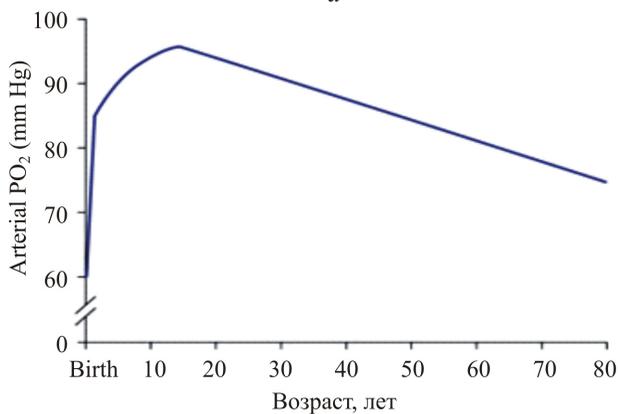
Примеры нормальных значений HbO₂ в младенческом возрасте, измеренные методом пульсоксиметрии, и PaO₂ из образцов артериальной крови приведены на рис. 4.1.

Достоинства пульсоксиметрии заключаются в простоте использования, неинвазивности и отсутствии теплового эффекта, что важно при применении в неонатологии. Пульсоксиметр не требует постоянной калибровки, датчик достаточно долго может оставаться на одном месте, результат выводится на монитор в реальном време-

ни и помимо степени $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ отмечается ЧСС и кривая пульсации артериол – фотоплетизмограмма, косвенно характеризующая периферический кровоток (колебания объема микрососудов).



a



б

Рис. 4.1. Метод пульсоксиметрии: *a* – медианный базовый уровень SaO_2 (SpO_2) для здоровых доношенных детей в возрасте от 2 до 25 недель.

Изменения в SpO_2 с увеличением возраста не были значительными; *б* – артериальное PO_2 в зависимости от возраста (начиная с младенчества до 80 лет). На рисунке представлены суммированные данные многочисленных исследований

Пульсоксиметрия находит широкое применение на стационарном и амбулаторном этапах. Вместе с тем важно помнить об ограничениях данного метода. На достоверность показателя SpO₂ влияет большое количество факторов:

- низкая периферическая перфузия;
- применение сосудосуживающих препаратов;
- артериальная гипотензия;
- выраженная вазодилатация;
- движения конечности, на которую помещен датчик;
- SaO₂ < 75 %;
- pH < 7,05 или > 7,6;
- падение на датчик яркого света, например от лампы фототерапии;
- высокое содержание в крови HbCO и метгемоглобина (ложно завышенные показатели);
- применение у новорожденных и грудных детей датчика для взрослых;
- наводка от электромагнитного излучения;
- темная пигментация кожи (ложно завышенные показатели).

Один из основных недостатков пульсоксиметрии – неспособность показывать степень гипероксии. Это объясняется тем, что при высоких цифрах PaO₂ кривая диссоциации гемоглобина имеет пологий ход. По этой причине показателю SpO₂ 95 % могут соответствовать уровни PaO₂ в артериальной крови 60–160 мм рт. ст., что опасно недиагностированной гипероксией.

Список литературы к главе 4

1. Респираторный дистресс у новорожденных / под ред. М.В. Фомичева. М.: МЕДпресс-информ, 2017. С. 407–412.
2. Хеннеси А.М. Айан, Джапп Дж. Алан Анализ газов артериальной крови понятным языком; пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиля. М.: Практическая медицина, 2009. 140 с.
3. Medianbaseline SaO₂ reproduced with permission from / С.Е. Hunt, М.Ј. Corwin, G. Lister [et al.] // Longitudinal assessment of hemoglobin

oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group // J. Pediatr. 1999. Vol. 135. P. 580–586.

4. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Blood gas preanalytical considerations: specimen collection, calibration and controls // NCCLS Document C27-A. 1993. № 13 (6).

5. Ochs M., O'Brodovich H. The structural and physiologic basis of respiratory disease // Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. – Content Repository Only, 2019. P. 63–100.

6. The Normal Lung: A Basis for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease / 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1986.

ГЛАВА 5

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

(Д.Ю. Овсянников)

5.1. Легочная гипертензия – осложнение bronхолегочной диспазии

В соответствии с согласительными документами, Федеральными клиническими рекомендациями (2017), руководством Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американского торакального общества (ATS) 2015 года по легочной гипертензии (ЛГ) у детей под ЛГ понимают повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., определенного в покое методом катетеризации сердца для детей в возрасте трех месяцев и старше.

Помимо термина «легочная гипертензия» выделяют легочную артериальную (прекапиллярную) гипертензию (ЛАГ), для верификации которой при катетеризации сердца, кроме повышения срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., необходимо определить такие показатели, как давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст. и индекс легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) $> 2-3$ единиц Вуда/м² поверхности тела.

Также отдельно выделяется гипертензивная сосудистая болезнь легких (ГСБЛ). Данный термин используется для обозначения заболеваний легочной сосудистой системы у детей и является более широким и более общим термином, чем ЛГ, так как в его содержание включается патология, связанная с тонусом, реактивностью, ростом и структурой сосудов, которая может присутствовать без повышения давления в легочной артерии (ДЛА).

Согласно Панамской классификации ГСБЛ у детей педиатрической рабочей группы Института изучения заболеваний сосудов легких (PVRI) (2011), ЛГ при БЛД выделена в отдельную (четвертую) категорию, подчеркивается многофакторный генез пора-

жения сосудов легких у пациентов с БЛД. При БЛД может иметь место ЛГ на почве гипоплазии легких и/или задержки развития сосудов легких, генетических синдромов, а также ЛГ, связанная с периодической / хронической гипоксией и/или гиперкапнией из-за повреждения ткани легкого и воздухоносных путей, с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ), стенозом легочных вен (СЛВ), с врожденными пороками сердца (ВПС) в сочетании с системно-легочным шунтом. По нашим данным, частота ВПС у детей с БЛД может составлять 11 %.

Легочная гипертензия у пациентов с БЛД считается основным патогенетическим фактором развития хронического ЛС (*cor pulmonale*). Легочное сердце – гипертрофия и дилатация правого желудочка (ПЖ) с возможным развитием правожелудочковой сердечной недостаточности в результате ЛГ, являющейся следствием заболеваний, которые нарушают функцию и/или структуру легких.

Частота ЛГ у детей с БЛД, по разным данным, составляет 23–40 %, при этом ЛГ оказывает значительное влияние на заболеваемость и смертность детей с БЛД, начиная развиваться в раннем периоде заболевания. Выраженная ЛГ является предиктором неблагоприятного прогноза и смерти детей с БЛД. Короткая продолжительность жизни детей с БЛД связана с продолжительностью выраженной (супрасистемной) ЛГ, когда систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) превышает уровень системного артериального давления (САД). По данным E. Khemani et al. [Pulmonary artery..., 2007], двухлетняя выживаемость детей с такой ЛГ составила 47 %. С ЛГ связаны некоторые случаи относительно поздней смерти (после шести месяцев) у детей с БЛД, даже при улучшении симптомов хронического заболевания легких (ХЗЛ).

Ведущими механизмами патогенеза ЛГ у детей с БЛД являются: 1) гипоплазия сосудистой сети легких; 2) вторичная легочная вазоконстрикция в результате гипоксемии и/или гиперкапнии; 3) пролиферация и структурное ремоделирование легочных сосудов с прогрессирующей обструкцией и облитерацией легочной сосудистой сети. Нарушение ангиогенеза во время формирования легочной ткани не только увеличивает риск развития ЛГ, но также уменьшает количество альвеол. Легочное кровообращение у паци-

лее половины от системного. У грудных детей с БЛД, напротив, нередко наблюдаются супрасистемные уровни СДЛА.

У детей с БЛД при морфометрических исследованиях были обнаружены выраженные бронхиальные и другие легочные коллатеральные сосуды, легко визуализируемые с помощью катетеризации сердца, а также внутрилегочные артериовенозные анастомозы. Хотя обычно коллатеральные сосуды бывают небольшими по диаметру, наличие крупных коллатералей может способствовать значительному шунтированию кровотока, приводя к отеку легких и необходимости повышения FiO_2 . Полагают, что артериовенозные анастомозы шунтируют бедную кислородом кровь в венозное русло легких; ранее считалось, что они имеются в системе кровообращения плода и должны исчезать в постнатальном периоде. Однако у пациентов с БЛД данные сосуды могут вносить вклад в развитие гипоксемии, вторичного спазма и ремоделирования сосудов.

С учетом гемодинамических переменных, определяющих ЛГ (скорости потока и сопротивления сосудов), патофизиологические последствия острой ЛГ отличны от таковых при хронической ЛГ. Острое развитие ЛГ при отсутствии гипертрофии ПЖ может стать причиной острой правожелудочковой недостаточности. В норме тонкостенные камеры правого сердца и их высокий комплаенс по отношению к левым камерам существенно меньше зависят от преднагрузки и значительно больше от постнагрузки. Хроническая ЛГ приводит к постепенной гипертрофии и увеличению ПЖ, то есть развитию *cor pulmonale* вследствие хронической правожелудочковой постнагрузки. При увеличении массы ПЖ его объем относительно уменьшается, ПЖ меняет полулунную конфигурацию на более сферичную, что описывается в литературе как «левоventрикулизация правого желудочка». И, хотя адаптационные механизмы препятствуют развитию супрасистемного давления в ПЖ, при развитии относительной коронарной недостаточности гипертрофированного и дилатированного желудочка и снижении функции левого желудочка развивается функциональная недостаточность ПЖ, подвергающегося хронической перегрузке объемом или давлением. Клиническая картина нередко осложняется развитием

нарушений сердечного ритма вследствие поражения синоатриального или атриовентрикулярного водителя ритма.

Нарастание ДДЛЖ сопровождается выраженным смещением межжелудочковой перегородки в сторону левой камеры, может приводить к увеличению ДЛА у новорожденных с БЛД. В исследовании P.M. Mourani, D.D. Ivy et al. [Left ventricular..., 2008] до 25 % новорожденных с БЛД и ЛГ, которым проводили катетеризацию сердца, имели гемодинамические признаки ДДЛЖ. Некоторым новорожденным с ДДЛЖ необходимо постоянное назначение курсов диуретиков для лечения рецидивирующего отека легких, даже в случае легких форм ЛГ. Увеличение ЛСС в этих случаях ведет к снижению венозного возврата к левому предсердию и развитию бивентрикулярной сердечной недостаточности.

Клиническая диагностика ЛГ у детей с БЛД затруднена в связи с тем, что проявления ЛГ трудно дифференцировать от проявлений ХЗЛ. Первыми клиническими признаками ЛГ часто являются тахипноэ, одышка, свистящие хрипы. Данные симптомы являются следствием ограниченной способности увеличивать в условиях покоя еще нормальный сердечный выброс. ЛГ может быть причиной повторных госпитализаций детей с БЛД. К физикальным признакам ЛГ относят акцент и расщепление II тона над легочной артерией, высокотональный пансистолический шум трикуспидальной регургитации, диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии.

При тяжелой ЛГ отмечают снижение SpO_2 , приступы рецидивирующего цианоза, нарушение прибавок массы тела, задержку роста, высокий уровень $PaCO_2$. При выявлении данных признаков необходим скрининг на выявление ЛГ, основным методом данного скрининга является эхокардиография (ЭхоКГ).

Одним из проявлений острого ЛС у детей с БЛД являются приступы цианоза, сопровождающиеся брадикардией и симптомами недостаточности кровообращения, требующие перевода ребенка на ИВЛ, увеличения FiO_2 (легочные гипертензивные кризы), вследствие раскрытия артериовенозных коллатералей. Клиническая картина хронического ЛС у детей с БЛД характеризуется развитием истощения, что делает невозможным значительное увеличение сердечного выброса при нагрузке. Набухание шейных вен, гепатомегалия или

периферические отеки – признаки правожелудочковой недостаточности. На поздней стадии заболевания также можно обнаружить симптом «барабанных палочек», «часовых стекол», что при выявлении супрасистемной ЛГ заставляет подумать о наследственной или идиопатической ЛГ, развитие которой также возможно при БЛД.

У маленьких детей обращает на себя внимание неспецифичность симптоматики ЛГ в виде усталости или ограничения повседневной активности, тахипноэ и одышки, что является причиной поздней диагностики ЛГ. Для оценки тяжести можно ориентироваться на возрастспецифические клинические признаки функциональных классов ЛГ у детей, представленные в функциональной классификации педиатрической рабочей группы PVRI (Панама, 2011) (табл. 5.1).

Т а б л и ц а 5.1

**Функциональная классификация ЛГ для детей до года
[Lammers et al., 2011]**

Класс	Клинические симптомы
I	Отсутствие симптомов, нормальный рост и развитие, физическая активность не ограничена. 0–6 месяцев: удержание головы и повышение тонуса мышц с 0 до 3 месяцев, затем переворачивание и отсутствие запаздывания удержания головы; для сохранения положения сидя нужна помощь. 6–12 месяцев: подвижность, сидение, хватательный рефлекс, стремление встать, ползание, игра
II	Незначительное ограничение физической активности, чрезмерная одышка и утомляемость. Отставание в физическом развитии. В покое – комфорт. Продолжение роста согласно собственным процентилям
IIIа	Выраженное ограничение физической активности, чрезмерная утомляемость. Регресс физических навыков. Тихое поведение и необходимость частого сна. В покое – комфорт. Нагрузка ниже обычной вызывает чрезмерное утомление или обморок и/или предобморочное состояние. Рост замедлен. Аппетит снижен
IIIб	Выраженное замедление роста. Аппетит снижен. Дополнительное питание. Нагрузка ниже обычной вызывает чрезмерное утомление или обморок. + характеристики класса IIIа
IV	Невозможность переносить какие-либо нагрузки без чрезмерной одышки, утомляемости или обморока. Отсутствие общения с членами семьи. Обмороки и/или правожелудочковая недостаточность. + характеристики класса III

Ряд состояний и заболеваний (интермиттирующая или стойкая гипоксемия, аспирация, ГЭРБ, структурная патология дыхательных путей, стеноз легочной артерии и вены, ДДЛЖ и аортолегочные коллатерали) влияют на тяжесть заболевания легких, их оценка должна осуществляться у грудных детей с БЛД с диагностированной ЛГ до начала ЛАГ-специфической терапии (класс 1, уровень доказательности (УД) В, по заключению экспертов сети по ЛГ у детей – PPHNet). Методы функциональной диагностики ЛГ у детей с БЛД включают электрокардиографию (ЭКГ) и ЭхоКГ.

5.2. Электрокардиография

ЭКГ малоинформативна в ранней диагностике ЛГ у пациентов с БЛД. Это связано с тем, что для появления специфических изменений на ЭКГ гипертрофия ПЖ должна быть значительной. Несколько раньше появляются признаки перегрузки правого предсердия (ПП). В то же время нормальная ЭКГ не исключает наличия тяжелой ЛГ. ЭКГ имеет недостаточные чувствительность и положительную прогностическую ценность для выявления гипертрофии ПЖ как маркера ЛГ, и поэтому, по заключению руководства по ЛГ АНА и ATS (2015), не должна использоваться в качестве метода скрининга развития ЛГ. Вместе с тем некоторые эксперты полагают, что изменения на серии рентгенограмм в динамике могут отражать прогрессирование или уменьшение выраженности ЛГ, улучшение функции ПЖ или ответ на лечение ЛГ.

Признаком перегрузки давлением ПП является формирование *P-pulmonale* – высокоамплитудного (более 0,3 мВ) с заостренной вершиной зубца Р с узким основанием, отклонение основного вектора зубца Р вправо и впереди, прежде всего в отведениях II, III и aVF. В грудных отведениях V_1 и V_2 начальный отдел зубца Р высокоамплитудный, возможно последующее незначительное отрицательное отклонение. При недостаточности трикуспидального клапана, перегрузке ПП объемом выявляется *P-pulmonale* с относительно широким основанием (рис. 5.2).

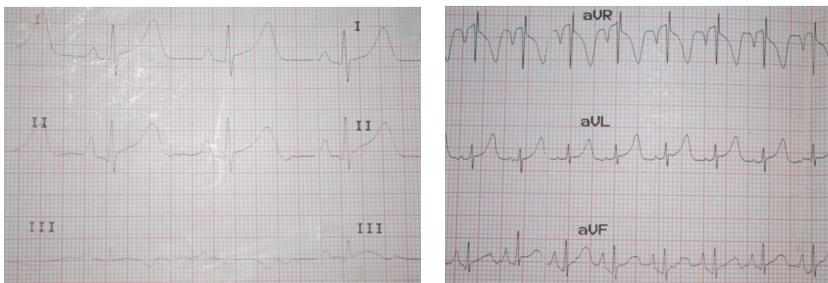


Рис. 5.2. Электрокардиография ребенка с бронхолегочной дисплазией P-pulmonale во II и III стандартном отведениях, aVF

ЭКГ-критерии гипертрофии ПЖ вследствие систолической перегрузки включают следующие:

- отклонение электрической оси сердца вправо в отведениях от конечностей у детей старше 3 месяцев;
- высокоамплитудный, узкий зубец R (R, Rs) в правых грудных отведениях до V_2 (qR-форма указывает на систолическое давление в ПЖ свыше 70 мм рт. ст.);
- глубокие узкие зубцы S в левых грудных отведениях;
- положительный зубец T в V_1 у детей в возрасте от недели до 12 лет (данный признак наиболее важен и означает значительное повышение давления в ПЖ);
- инверсия зубца T и выпуклая депрессия сегмента ST в правых грудных отведениях (указывает на перегрузку давлением ПЖ тяжелой степени).

ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ при перегрузке объемом (диастолическая перегрузка) включают следующие:

- вертикальное положение электрической оси сердца или отклонение вправо;
- широкий, глубокий зубец S в левых грудных отведениях; RS- или Rs-соотношение;
- увеличение времени внутреннего отклонения в V_1 ;
- зубцы R в правых грудных отведениях до V_2 меньшей амплитуды, чем при перегрузке сопротивлением, чаще всего расщеплены (R-R's-форма, rsR'-форма);

- рудиментарная блокада правой ножки пучка Гиса (комплекс QRS не изменен) в правых грудных отведениях;
- V₅ и V₆: RS или Rs-форма, зубец S при этом относительно широкий.

5.3. Эхокардиография

Основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ и динамического контроля эффективности терапии является ЭхоКГ. Данный метод доступен, неинвазивен и портативен. Вместе с тем тонус легочных сосудов подвержен колебаниям, на него оказывают влияние такие факторы, как боль, седация и анальгезия, ИВЛ, ацидоз или алкалоз, гипоксия или гипероксия, лекарственные препараты, что необходимо учитывать при проведении ЭхоКГ у новорожденных и грудных детей.

Показания для обследования детей с БЛД на предмет ЛГ определяются факторами риска данного осложнения, к которым относятся преэклампсия (гестоз) у матери, маловодие, ЗВУР плода (ребенок маленький для гестационного возраста), крайняя степень недоношенности, ЭНМТ, интубация при рождении, персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН), сепсис, внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени, некротизирующий энтероколит, использование HFOV, продолжительность ИВЛ и госпитализации, пролонгированная кислородотерапия, средне-тяжелая и тяжелая БЛД, хроническая гипоксемия. У недоношенных грудных детей с тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью, особенно в условиях маловодия и ЗВУР, большая вероятность развития отклонений от нормы тонуса и реактивности легочных сосудов и реализации риска внелегочного сброса крови через артериальный проток и/или овальное окно вследствие наличия ПЛГН. Результаты проспективных исследований у недоношенных грудных детей свидетельствуют о том, что раннее (на седьмой день постнатального периода) установление диагноза ЛГ в значительной мере связано с высоким риском последующего развития БЛД в ПКВ 36 недель, что предполагает наличие тесной взаимосвязи между ангиогенезом и развитием альвеол.

Таким образом, 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 $\text{FiO}_2 > 0,3$. В большей степени это касается тех новорожденных, у матерей которых во время беременности развилось маловодие, а у плода ЗВУР. Недоношенные новорожденные с меньшим гестационным возрастом (менее 26 недель) находятся в группе более высокого риска развития поздней ЛГ. Кроме того, на предмет ЛГ должны быть обследованы новорожденные без выраженного клинического улучшения, что проявляется в виде сохранения и/или усиления потребности в кислороде с высоким FiO_2 . Другой способ скрининга ЛГ – проведение ЭхоКГ каждому пациенту, зависимому от кислорода в 36 недель ПКВ (со среднетяжелой/тяжелой БЛД при определении БЛД по кислородозависимости в 28 суток жизни).

Вне зависимости от того, были ли получены при первоначальных исследованиях отрицательные результаты на выявление ЛГ или нет, ЭхоКГ необходимо повторять, если у грудного ребенка повышаются потребности в кислороде или в респираторной поддержке при первичной и последующих госпитализациях, поскольку ЛГ может развиваться, несмотря на нормальные результаты ЭхоКГ при выписке из неонатологического стационара. У грудных детей может развиваться поздняя ЛГ (острое легочное сердце) во время острого бронхолита или могут наблюдаться неспецифические клинические признаки, включая затруднения при кормлении, плохую прибавку массы тела, повышение потребности в кислороде и/или в респираторной поддержке в домашних условиях или в стационаре. Стойкое повышение PaCO_2 как маркер тяжести основного заболевания легких или проблемы с контролем функции дыхания также могут быть показанием для повторного скрининга ЛГ. Если при скрининге на эхокардиограмме выявлены признаки ЛГ, контрольные исследования первоначально следует выполнять часто (раз в 1–2 недели) с целью мониторинга ответа на терапевтические вмешательства, после чего исследования можно выпол-

нять реже (например, раз в месяц), пока ребенок находится на стационарном лечении и пока его состояние не стабилизируется, то есть частоту контрольных исследований следует определять на основании клинического течения заболевания (рис. 5.3).

Согласно рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с БЛД, осложненной ЛГ, разработанными PRHNet, интерактивной мультидисциплинарной группой экспертов по ЛГ, участвующих в 10 североамериканских программах по ЛГ США и Канады (2017), ЭхоКГ с целью скрининга ЛГ необходимо выполнять недоношенным грудным детям в следующих случаях:

1) при развитии тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности вскоре после рождения, обусловленной преимущественно ПЛГН, несмотря на оптимальную терапию основного заболевания легких (класс рекомендаций 1, УД В);

2) при сохраняющейся необходимости в дыхательной поддержке аппаратом ИВЛ на седьмой день постнатального периода, поскольку эхокардиографические признаки ЛГ свидетельствуют о высоком риске БЛД и могут повлиять на лечение (класс рекомендаций 1, УД С);

3) при сохраняющейся необходимости в респираторной поддержке в любом возрасте, особенно при возникновении рецидивирующих эпизодов гипоксемии (класс рекомендаций 1, УД В);

4) на момент подтверждения диагноза БЛД в соответствии с современной клинической практикой (в ПКВ 36 недель) (класс рекомендаций 1, УД В).

Авторы европейских рекомендаций (EPPVDN) 2016 г. приводят следующую частоту проведения ЭхоКГ при подозреваемой или диагностированной ЛГ:

– первоначально и один или два раза в месяц – всем детям с клиническим подозрением на ЛГ, основаниями для которого могут быть повышение потребности в кислороде или гипоксемия, постепенное увеличение (ужесточение) параметров ИВЛ или потребности в кислороде и клинические признаки дисфункции ПЖ (правожелудочковой недостаточности);

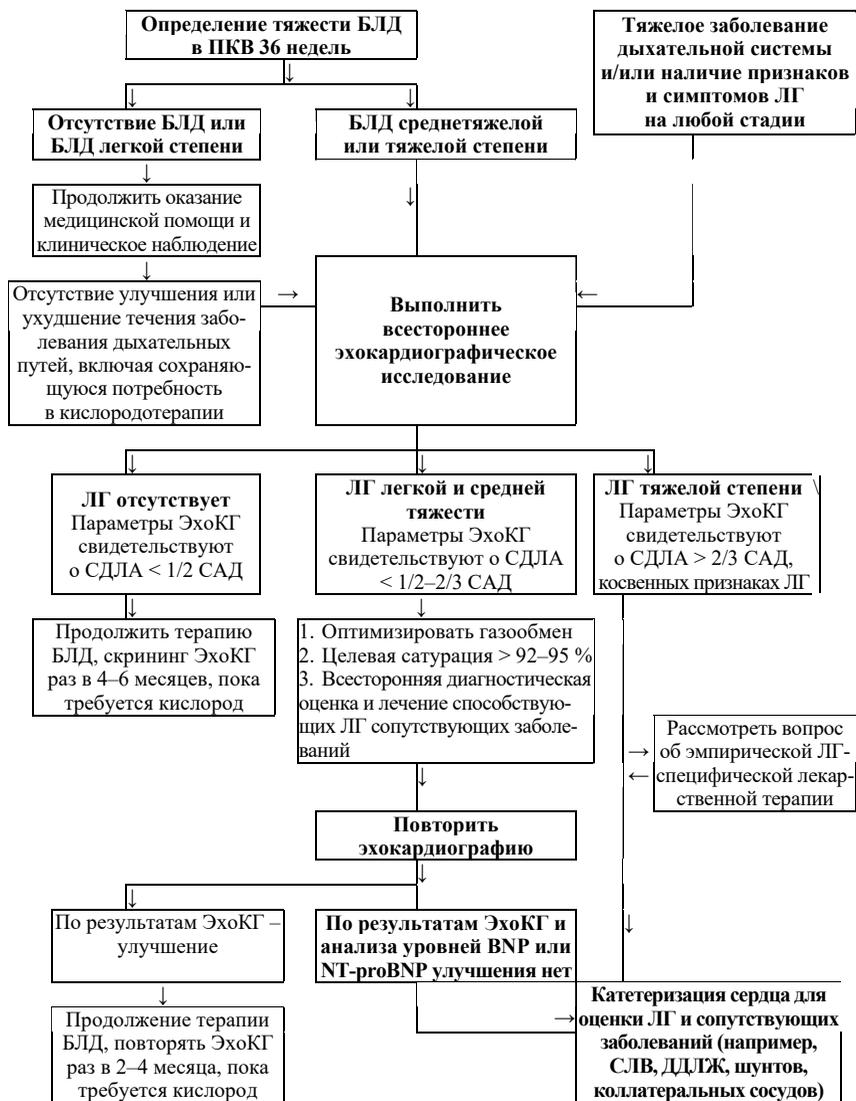


Рис. 5.3. Клинический подход к оценке и лечению ЛГ у грудных детей с БЛД (по [Evaluation and Management..., 2017]): ДДЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ; ЛГ – легочная гипертензия; ПКВ – постконцептуальный возраст; САД – системное артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СЛВ – стеноз легочных вен; ЭхоКГ – эхокардиография; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида

– два раза в неделю в комбинации с определением уровня сывороточного BNP/NT-proBNP у детей с легочными гипертензивными кризами (приступы цианоза);

– каждые 3 месяца – детям с БЛД при необходимости проведения кислородотерапии или наличии факторов риска ЛГ;

– каждые 3–6 месяцев – детям из группы риска, то есть с задержкой роста, ОНМТ при рождении, потребностью в ИВЛ/СРАР в возрасте старше 28 дней жизни, БЛД, при отсутствии адекватных прибавок массы тела, несмотря на калорийное питание.

С помощью ЭхоКГ можно выявить прямые и косвенные признаки ЛГ. К прямым признакам относится повышение ДЛА. Расчетное значение СДЛА, полученное с учетом значения скорости регургитационного потока на трехстворчатом клапане (TRJV), измеренного при ЭхоКГ, стало одним из широко используемых клинических параметров для оценки ЛГ. Однако необходимо помнить, что доплер-ЭхоКГ не измеряет ДЛА, а позволяет дать лишь приблизительную оценку ЛГ на основе уравнения Бернулли и скорости трикуспидальной регургитации, что основано на множественных теоретических допущениях.

При отсутствии стеноза клапана легочной артерии, обструкции выводного отдела ПЖ СДЛА рассчитывается на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TRJV – максимального систолического транстрикуспидального градиента давления) и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле

$$\text{СДЛА} = 4 \cdot \text{TRJV}^2 + \text{ДПП}.$$

Согласно данной формуле, к полученным значениям желудочково-предсердного градиента давления нужно прибавить показатель ДПП, в норме равный 5 мм рт. ст., но при дилатированной нижней полой вене, которая коллабирует на вдохе менее 50 %, ДПП равно 10 мм рт. ст. Полученный результат будет отражать СДЛА. С методической точки зрения очень важно регистрировать на кривой непрерывного волнового доплеровского потока максимальную скорость трикуспидальной недостаточности (рис. 5.4).

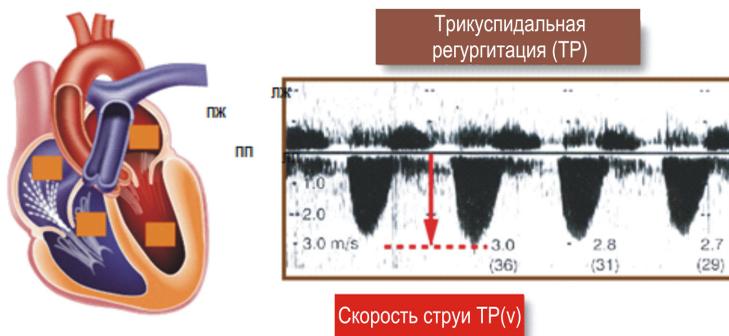


Рис. 5.4. Диагностика легочной гипертензии на основании определения трикуспидальной регургитации по данным доплерэхокардиографии

У многих грудных детей имеется недостаточная регургитация на трехстворчатом клапане для точных и воспроизводимых измерений TRJV методом доплерографии, и полученное значение не всегда позволяет надежно оценить давление в ПЖ. Так, по данным Р.М. Mourani, М.К. Sontag et al. [Clinical utility..., 2008], значение СДЛА удалось определить при эхокардиографическом исследовании только в 61 % исследований, и у этих грудных детей была отмечена слабовыраженная корреляция между результатами эхокардиографического исследования и результатами катетеризации сердца. Эти различия, скорее всего, отражают разные условия, в которых выполнялись исследования: ЭхоКГ-исследования, как правило, осуществлялись при пробуждении пациента, в то время как процедуры катетеризации сердца часто производятся в условиях искусственной вентиляции под анестезией или седацией. Кроме того, результаты измерений при катетеризации сердца могут отражать эффекты острых изменений объема легких, газообмена и системной гемодинамики во время вентиляции под анестезией. Факторы, связанные с ХЗЛ (повышенная воздушность легочной ткани, неправильное положение сердца), усложняют проведение измерения длины струи регургитации через трехстворчатый клапан у детей с БЛД, как и оценку других показателей ЭхоКГ.

СДЛА обычно равно СДПЖ в отсутствии легочного стеноза или обструкции выводного тракта ПЖ. Величина СДЛА зависит от ударного объема ПЖ, поэтому при его снижении расчетная величина СДЛА будет заниженной. Помимо этого, при выраженной дилатации правых отделов сердца и недостаточности трикуспидального клапана давление между ПП и ПЖ может выравниваться, градиент давления между правыми отделами сердца снижается, в то время как ДЛА возрастает, однако это не определяется на ЭхоКГ. Таким образом, отсутствие трикуспидальной регургитации не исключает даже выраженную ЛГ.

На основании эхокардиографических критериев определения СДЛА ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ (2009), подразделяется на маловероятную, возможную и вероятную (табл. 5.2). Таким образом, эхокардиографическим критерием возможности ЛГ является СДЛА ≥ 36 мм рт. ст. или ниже (при наличии дополнительных ЭхоКГ-параметров). СрДЛА обычно превышает 25 мм рт. ст. при СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.

Т а б л и ц а 5.2

Произвольные критерии для оценки вероятности наличия легочной гипертензии, основанные на оценке скорости трикуспидальной регургитации, приблизительные величины систолического давления в легочной артерии (при условии, что давление в правом предсердии составляет около 5 мм рт. ст.) и потребность в дополнительных эхокардиографических параметрах легочной гипертензии [Galie, 2009]

Наличие ЛГ	TRJV, м/с	СДЛА, мм рт. ст.	Дополнительные ЭхоКГ-параметры ЛГ
Маловероятно	$\leq 2,8$	≤ 35	Нет
Возможно	$\leq 2,8$	≤ 35	Да
	2,9–3,4	36–50	Нет / да
Вероятно	$> 3,4$	> 50	Нет / да

По результатам собственных исследований при проведении ЭхоКГ 100 младенцам с БЛД частота ЛГ составила 23 %, при этом у 11 % детей СДЛА было в пределах 36–50 мм рт. ст. и у 12 % детей 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. Частота регистрации различных показателей СДЛА у обследованных пациентов представлена на рис. 5.5.

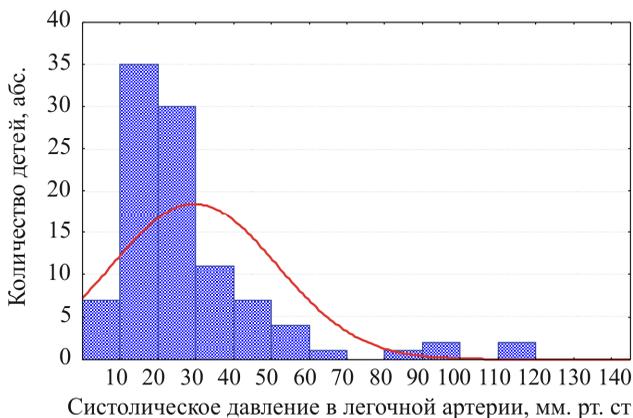


Рис. 5.5. Распределение значения систолического давления в легочной артерии у детей с БЛД

Расчет срДЛА возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и рассчитывается по формуле [Noninvasive evaluation..., 1983]:

$$Lg(\text{срДЛА}) = -2,8 (AT/ET) + 2,4,$$

где AT – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ET – ejection time, время выброса. Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности этого последнего метода с измерением отношения AT/ET для выявления ЛГ у детей с БЛД отсутствуют, показатель AT может отличаться даже при проведении исследования одним специалистом, поэтому применять его не рекомендуется. Определение срДЛА этим способом у обследованных нами пациентов с БЛД было неинформативно в связи с большой погрешностью при пла-

че, беспокойстве ребенка во время проведения исследования. Максимальная скорость регургитации на клапане легочной артерии также позволяет приблизительно рассчитать срдЛА.

К дополнительным (косвенным) ЭхоКГ-признакам, повышающим уверенность в наличии ЛГ, относятся следующие (ряд из них носит субъективный характер, появляется на поздних стадиях заболевания, при тяжелой ЛГ, ЛС):

- повышение скорости регургитации через клапан легочной артерии;

- короткое время ускорения выброса из ПЖ в легочную артерию;

- увеличение (дилатация) правых отделов сердца, связанное с их диастолической перегрузкой;

- аномальная форма (искривление) и функция (дискинезия) межжелудочковой перегородки, характеризующая систолическую перегрузку ПЖ (округлый ЛЖ является признаком того, что ДЛА ниже системного, округлый ПЖ – признаком повышения ДЛА выше системного, а плоская перегородка – признаком ДЛА, равного системному);

- недостаточность легочного и трехстворчатого клапанов;

- дилатация ствола легочной артерии;

- наличие потока с «низкой скоростью», двунаправленный (бидиректоральный) или право-левый сброс крови через овальное окно, внутрисердечные шунты, ОАП;

- гипертрофия стенки ПЖ, межжелудочковой перегородки;

- повышение индекса эксцентricности ЛЖ (отношение перпендикулярного и параллельного перегородке диаметров ЛЖ);

- повышение отношения длительности систолы и диастолы над трехстворчатым клапаном.

Функциональная оценка состояния ПЖ важна, так как функция ПЖ является более важным прогностическим фактором выживаемости при ЛГ, чем ЛСС. Дилатация ПП, предсердный шунт справа налево, прогиб межпредсердной перегородки кзади, расширение нижней полой вены и расширение коронарного синуса также свидетельствуют о гипертензии в ПП и о диастолической дисфункции ПЖ.

Полное эхокардиографическое исследование должно включать оценку внутрисердечных и артериальных шунтов и четко определять градиенты давления и точное направление потока. Вместе с тем, по справедливому заключению S.H. Abman [Pediatric Pulmonary..., 2011], при отсутствии количественной оценки наличия ЛГ с помощью измерения длины струи трикуспидальной регургитации, у пациентов с БЛД качественные характеристики, включая увеличение размеров ПП, гипертрофию и дилатацию ПЖ, дилатацию легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки, ни в каких сочетаниях не могут обеспечить хорошую прогностическую ценность для выявления ЛГ.

В табл. 5.3 приведены нормативные значения показателей ЭхоКГ для оценки ЛГ у детей.

Т а б л и ц а 5.3

**Нормативные значения показателей ЭхоКГ
для оценки легочной гипертензии у детей
[Патофизиология, скрининг и диагностика..., 2017]**

Показатель	Норма
Поток трикуспидальной регургитации, градиент скорости	СДЛА < 35 мм рт. ст. и менее ½ САД
Недостаточность легочного клапана, градиент скорости	Диастолическое давление в ЛА < 25 мм рт. ст.
Направление шунта открытого овального окна / дефекта межпредсердной перегородки	Лево-правый
Направление шунта открытого артериального протока	Лево-правый
Градиент шунта открытого артериального протока	СДЛА < 35 мм рт. ст.
Градиент шунта межжелудочковой перегородки	СДЛА < 35 мм рт. ст.
Положение межжелудочковой перегородки в конце систолы	Округлый левый желудочек
Отношение времени ускорения (АТ) к длительности периода изгнания крови из правого желудочка (RVET) (АТ/RVET)	> 0,3
Индекс эксцентричности левого желудочка в конце систолы	< 1,3
Отношение систолического/диастолического времени на основании потока трикуспидальной регургитации	≤ 1,5

Пр и м е ч а н и е : СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, САД – системное артериальное давление.

Наряду с полной оценкой функции ПЖ, в определении этиологии ЛГ и стратегии терапии особое значение имеет тщательная оценка систолической и диастолической функции ЛЖ. В условиях высокой потребности в назначении диуретиков по поводу рецидивирующего или персистирующего отека легких или в условиях недостаточного ответа на ЛГ-специфическую терапию при эхокардиографическом исследовании необходима специальная оценка маркеров ДДЛЖ, которая может явиться причиной посткапиллярной ЛГ. Поскольку ЭхоКГ может быть недостаточной для установления диагноза ДДЛЖ, для дополнительной оценки может потребоваться катетеризация сердца или другое визуализирующее исследование.

В популяции пациентов с БЛД нередко встречается СЛВ, ассоциированный с высокой смертностью. По данным исследования [Pulmonary hypertension..., 2014], СЛВ был выявлен у 26 % пациентов с БЛД, осложненной ЛГ, отобранных для выполнения процедуры катетеризации сердца. У пациентов с тяжелой БЛД в сочетании с ЛГ во время каждого исследования необходимо определять скорость потока в легочной вене и градиенты, поскольку СЛВ может проявиться со временем, несмотря на отрицательные результаты первоначальных исследований, особенно у грудных детей с некротизирующим энтероколитом в анамнезе. Если оценка легочных вен при эхокардиографическом исследовании является неполной или сомнительной, или если СЛВ диагностируется в условиях ЛГ, для всесторонней оценки влияния СЛВ необходимо выполнить катетеризацию сердца, КТ-ангиографию или магнитно-резонансную томографию. СЛВ у недоношенных грудных детей с БЛД может появляться поздно, после выписки, и поэтому важно продолжить наблюдение и выполнение повторных ЭхоКГ-исследований, особенно у грудных детей с признаками ухудшения течения ЛГ или невозможностью отказа от кислородной поддержки.

По заключению экспертов по ЛГ у детей с БЛД PPHNet (2017), всестороннее ЭхоКГ-исследование для скрининга ЛГ у недоношенных грудных детей должно включать как минимум:

- 1) полную оценку анатомических структур с целью выявления и описания физиологической роли структурных аномалий, шунтов и легочных вен;

2) оценку размеров правого и левого желудочков, гипертрофии, систолической и диастолической функции;

3) положения межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу;

4) скоростей регургитационных потоков на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии (при наличии);

5) одновременную регистрацию САД (класс рекомендаций 1, УД В).

Авторами данного документа также предлагаются детальные рекомендации по эхокардиографической оценке ЛГ у недоношенных грудных детей с БЛД (табл. 5.4), а также критерии тяжести ЛГ на основании ЭхоКГ.

Таблица 5.4

Эхокардиографическая оценка легочной гипертензии у недоношенных грудных детей с бронхолегочной дисплазией: рекомендуемые измерения для каждого исследования [Evaluation and Management..., 2017]

Результаты ЭхоКГ	Изображение (позиция)	Информация	Комментарий
<i>Стандартные измерения</i>			
Размер ПЖ и ГПЖ Положение МЖП	PSAX, апикальная 4-камерная позиция PSAX; субкостальная и апикальная 4-камерная позиции	Несколько позиций. Непрямая оценка СДПЖ	Качественная оценка: плоская МЖП, СДПЖ ~ 1/2 системного; плоская МЖП – прогиб назад в систолу – системное СДПЖ; выраженный прогиб назад в систолу – растягивание ЛЖ – супрасистемное СДПЖ
Функция ПЖ TRJV	PSAX, субкостальная позиция Ap4CH, PSAX, PLAX	Систолическая функция ПЖ. Расчет систолического давления в ПЖ по уравнению Бернулли. $СДПЖ = 4TRJV^2$	Качественная оценка (не очень достоверная). TR может присутствовать не всегда, даже при ЛГ, TRJV может не подходить для надежной количественной оценки

Продолжение табл. 5.4

Результаты ЭхоКГ	Изображение (позиция)	Информация	Комментарий
Градиент ЛР	Выводной тракт ПЖ, доплерография, PSAX	Расчетное среднее и конечное диастолическое давление в ЛА	Полезное дополнение к градиенту ТР
Градиент при наличии шунта (ДМЖП или ОАП)	Все изображения с адекватной доплерографией	Расчет систолического давления в ПЖ и ЛА и физиологическая роль	Полезно для оценки давления в ПЖ и возможной роли шунта в развитии ЛГ
Размер ЛЖ и ГЛЖ, систолическая и диастолическая функция	М-режим, PSAX, Ap4CH, доплерография, тканевая доплерография	Оценка параметров ЛЖ	Важно при тяжелой ЛГ с утолщением перегородки или системной гипертензией
Перикардиальный выпот	Субкостальная позиция, PSAX, Ap4CH	Наличие и объем	Связан с тяжелой ЛГ
<i>Дополнительные измерения для выявления ЛГ</i>			
ТАPSE	Ap 4CH-М-режим или 2D-ЭхоКГ	Полезно для измерения ПЖ при ЛГ и продольном сокращении	Коррелирует с S' при тканевой доплерографии
RVFAC	Ap 4CH	Получено из планиметрических зон ПЖ в систолу и диастолу	Количественная мера – требует хорошей визуализации стенок ПЖ
Отношение ПЖ/ЛЖ в систолу и диастолу	Ap 4CH и PSAX	Отношение ПЖ/ЛЖ и индекс эксцентricности ЛЖ, маркер дисфункции	Индекс эксцентricности ЛЖ отражает конечный систолический размер ЛЖ, параллельный и перпендикулярный перегородке
RVOT доплерографич. профиль	PSAX, Ap4CH	Углубление в середине систолы коррелирует с ЛСС	Отсутствие углубления при подтвержденной ЛГ свидетельствует о венозной гипертензии
Тканевая доплерография – индексы при оценке функции ПЖ и ЛЖ	Ap 4 CH на митральном клапане, перегородке и углах трехстворчатого клапана	Диастолическая функция ЛЖ и ПЖ – E/E'; S'; E'/A'	Параметры оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ

Окончание табл. 5.4

Результаты ЭхоКГ	Изображение (позиция)	Информация	Комментарий
Индекс Tei (при доплерографии приносящего тракта)	Ap 4СН – доплерография приносящего тракта в области трехстворчатого и митрального клапанов	Систолическая и диастолическая функции	–
МРІ ПЖ (тканевая доплерография)	Ap 4СН	Систолическая и диастолическая функции ПЖ	МРІ ПЖ рассчитывается по изображениям при тканевой доплерографии; доплерография приносящего тракта в области трехстворчатого и митрального клапанов. Измеряются время от прекращения до начала входящего тока через трехстворчатый клапан (а) и время изгнания из ПЖ (b). МРІ ПЖ = (время изоволюметрического сокращения + время изоволюметрического расслабления) / время изгнания = (а – b)/b

Примечание : ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ЛА – легочная артерия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ЛР – легочная регургитация; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОАП – открытый артериальный проток; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ТР – трикуспидальная регургитация; Ap 4СН – апикальная 4-камерная позиция; МРІ – индекс производительности миокарда; PLAX – длинная парастернальная ось; PSAX – короткая парастернальная ось; RVFAC – фракционное изменение площади правого желудочка; RVOT – выносящий тракт правого желудочка; TAPSE, систолическая эскурсия (смещение) фиброзного кольца трикуспидального клапана; TRJV – скорость регургитационного потока на трехстворчатом клапане.

Данные эхокардиографического исследования при легочной гипертензии и оценка ее тяжести [Krishnan et al., 2017]

Отсутствует:

- СДПЖ < 1/3 системного давления по градиенту ТР;
- положение межжелудочковой перегородки сбалансировано и связано с ЛЖ;
- отсутствует гипертрофия ПЖ;
- нормальные размеры и функция ПЖ;
- при наличии, большие градиенты на ДМЖП или ОАП, свидетельствующие о < 1/3 системного давления в ПЖ (давление на аорте – градиент = ДЛА).

Легкая:

- СДПЖ 1/3–1/2 системного давления;
- уплощение межжелудочковой перегородки в систолу;
- легкая гипертрофия и дилатация ПЖ;
- функция ПЖ может быть в норме*.

Средней тяжести:

- СДПЖ 1/2–2/3 системного давления;
- плоская межжелудочковая перегородка или прогиб кзади в позднюю систолу;
- умеренно выраженная гипертрофия или дилатация ПЖ;
- может быть снижена функция ПЖ*.

Тяжелая:

- СДПЖ >2/3 системного давления;
- при наличии, шунт с преобладающим градиентом справа налево;
- пансистолический прогиб перегородки кзади;
- выраженная гипертрофия и дилатация ПЖ;
- дисфункция ПЖ;
- сброс крови с «низкой скоростью» через ОАП или ДМЖП*.

Примечание : * – размер, гипертрофия и функция ПЖ будут зависеть от длительности существования ЛГ, и их значения не следует использовать в качестве параметров оценки давления в ПЖ, но можно применять для подтверждения. ДЛА – давление в легочной артерии; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ЛЖ – левый желудочек; ОАП – открытый артериальный проток; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ТР – трикуспидальная регургитация.

Данные об эволюции ЛГ у детей с БЛД с возрастом немногочисленны. Известно, что в течение первого года жизни по мере роста ребенка ДЛА снижается, ЛГ является редкостью у старших детей с БЛД в анамнезе, но может обнаруживаться и у бессимптомных больных, особенно с «новейшей» БЛД.

Список литературы к главе 5

1. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р. Полина; пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. С. 65–94, 317–394.

2. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Изд-во РУДН, 2016. С. 277–305.

3. Гутхайль Х., Линдингер А. ЭКГ детей и подростков / пер. с нем. под ред. М.А. Школьниковой, Т.А. Ободзинской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 51–57.

4. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией // Детские болезни сердца и сосудов. 2017. Т. 14, № 2. С. 69–83.

5. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы / А.А. Корсунский, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9, № 3. С. 22–30.

6. Легочная гипертензия / под ред. С.Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 77–141.

7. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики / Е.А. Дегтярева, Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева [и др.] // Педиатрия. 2013. № 5. С. 32–39.

8. Легочная гипертензия у детей: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: <https://cardio-rus.ru/recommendations/approved/> (дата обращения: 05.05.2019).

9. Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 1. С. 32–36.

10. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.
11. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце / Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева, А.А. Шокин, Е.Л. Дегтярева // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014. № 2. С. 38–48.
12. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы) / Г. Алтит, А. Дансеа, К. Ренауд [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (15). С. 24–38.
13. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых / Е.В. Бойцова, О.Н. Титова, Д.Ю. Овсянников, А.В. Богданова // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 87–96.
14. Руководство по легочной гипертензии у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М., 2013. 416 с.
15. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей / И.М. Миклашевич, М.А. Школькова, С.В. Горбачевский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 2. С. 101–124.
16. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011 / M.J. Cerro, S. Abman, G. Diaz [et al.] // *Pulm. Circ.* 2011. Vol. 1 (2). P. 286–298.
17. Abman S.H. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia // *Advances in pulmonary hypertension.* 2011. Vol. 10 (2). P. 98–103.
18. Alvira C.M. Aberrant Pulmonary Vascular Growth and Remodeling in Bronchopulmonary Dysplasia // *Front Med (Lausanne).* 2016. May 20. № 3. P. 21.
19. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease / P.M. Mourani, M.K. Sontag, A. Younoszai [et al.] // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121. P. 317–325.
20. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia / U. Krishnan, J.A. Feinstein, I. Adatia [et al.] // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 188. P. 24–34.e1.

21. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama, 2011 / A.E. Lammers, I. Adatia, M.J. Cerro [et al.] // *Pulm Circ.* 2011. Vol. 1 (2). P. 280–285.

22. Galie N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *European Heart Journal.* 2009. Vol. 30 (20). P. 2493–2537.

23. Kumar V.H.S. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates // *Children (Basel).* 2017. Vol. 24, № 4 (9). P. E75.

24. Left ventricular diastolic dysfunction in BPD / P.M. Mourani, D.D. Ivy, A.A. Rosenberg, T.E. Fagan, S.H. Abman // *J. Pediatr.* 2008b. Vol. 152 (2). P. 291–293.

25. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao [et al.] // *Circulation.* 1983. № 2. P. 302–309.

26. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society / S.H. Abman, G. Hansmann, S.L. Archer [et al.] // *Circulation.* 2015. Nov 24. Vol. 132, № 21. P. 2037–99.

27. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children / A. Zarqa, P. Schmidt, J. Dodd, D.L. Jeppesen // *Dan. Med. J.* 2013. Vol. 60 (8). P. 4688.

28. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era / E. Khemani, D.B. McElhinney, L. Rhein [et al.] // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120 (6). P. 1260–1269.

29. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK / A. Hilgendorff, C. Apitz, D. Bonnet, G. Hansmann // *Heart.* 2016. Vol. 102, suppl. 2. P. i49–56.

30. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes / M.J. Del Cerro, A. Sabat Rott, A. Cartn [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* 2014. Vol. 49. P. 49–59.

31. Risk Factors for Development of Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis / M. Nagiub, U. Kanaan, D. Simon, L. Guglani // *Paeiatr Respir. Rev.* 2017. Vol. 23. P. 27–32.

ГЛАВА 6

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

(Н.А. Петрова)

Сон очень важен для оптимального развития детей, но в то же время это состояние, при котором проблемы с дыханием являются наиболее заметными. Проблема нарушений дыхания во время сна и их диагностики остается недостаточно освещенной в русскоязычной литературе.

6.1. Методы исследования сна у детей

Выбор метода диагностики нарушений дыхания во сне зависит от доступных условий проведения (дома или в стационаре) и оборудования и может варьироваться от скринингового измерения насыщения крови кислородом (SpO_2) с помощью пульсоксиметрии до полной полисомнографии.

Ночная полисомнография. Международно признанный «золотой стандарт» диагностики нарушений сна – это ночная полисомнография (ПСГ) в сомнологической лаборатории. В процессе записи полисомнограммы (рис. 6.1) используются видеозапись, каналы электроэнцефалограммы, электроокулограммы и электромиограммы для дифференцировки сна и бодрствования, оценки организации сна и мышечной активности, фиксации микропробуждений.

Кроме того, измеряется насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) и частота сердечных сокращений, а также воздушный поток (с помощью термистора регистрируются апноэ, а носовых канюль – гипопноэ) и дыхательные усилия, измеряемые с помощью индуктивной плетизмографии с грудной клетки и брюшной стенки. Синхронная запись потока воздуха и дыхательных усилий позволяет различить центральные и обструктивные апноэ. Для оценки гиповен-

тияции проводятся измерения диоксида углерода чрескожным датчиком ($tcCO_2$) или фиксируется концентрация CO_2 конца выдоха ($etCO_2$). Используются датчики храпа, положения тела, движений ног. К дополнительным возможностям ПСГ относятся внутрипищеводная рН-метрия для выявления ГЭР и его связи с дыхательными нарушениями, холтеровское мониторирование ЭКГ. Продолжительность исследования зависит от поставленных задач и возраста ребенка и составляет до 9–12 часов.

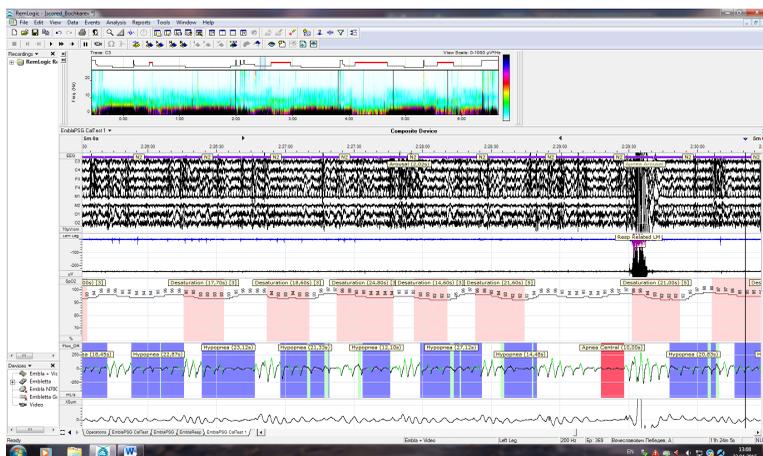


Рис. 6.1. Полисомнограмма. Гиппноз, обструктивное апноэ: EEG – электроэнцефалограмма, EOG – электроокулограмма, Flow – поток воздуха в носовых канюлях, X-sum – суммарные движения грудной клетки и брюшной стенки, Left leg – левая нога, N2 – 2-я фаза медленноволнового сна, Desaturation – десатурация кислорода, Нурорнеа – гиппноз

Исследования во время дневного сна не рекомендуются у детей второго полугодия и старше. Хотя они имеют положительную прогностическую ценность (100 %) в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), их отрицательная прогностическая ценность низкая – примерно 20 %. СОАС чаще проявляется во время «быстрого» сна (REM) в связи с максимальным снижением мышечного тонуса в этой фазе. REM-фаза может отсутствовать в течение короткого дневного сна.

К недостаткам и ограничениям метода можно отнести его трудоемкость, относительную инвазивность, высокую стоимость, отсутствие единых нормативов для полученных данных в разных возрастных группах, влияние факторов окружающей среды, таких как свет, температура, шум, время суток, воздействие человеческого фактора, так как оценка полиграфической записи частично производится специалистом вручную.

Кардиореспираторная полиграфия. Метод кардиореспираторной полиграфии является скрининговым и подразумевает видеозапись, регистрацию потока воздуха (носовые канюли и термистор), использование плетизмографии для измерения дыхательных усилий, а также мониторинг частоты сердечных сокращений и SpO₂ (рис. 6.2, 6.3). Этот метод позволяет выявить апноэ, дифференцировать центральные и обструктивные события и дать коли-

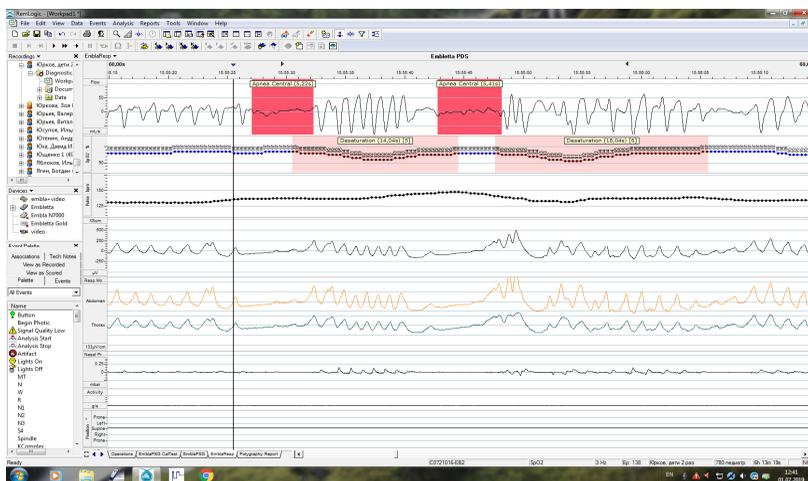


Рис. 6.2. Кардиореспираторная полиграфия. Центральные апноэ: Flow – поток воздуха в носовых канюлях, XSum – суммарные движения грудной клетки и брюшной стенки, Abdomen – движения брюшной стенки, Thorax – движения грудной клетки, Pulse bpm – частота сердечных сокращений, ударов в минуту, Activity – активность, Position – положение тела (Upright – вертикально, prone – на животе, left – на левом боку, supine – на спине, right – на правом боку), Arnea central – центральное апноэ, Desaturation – десатурация кислорода

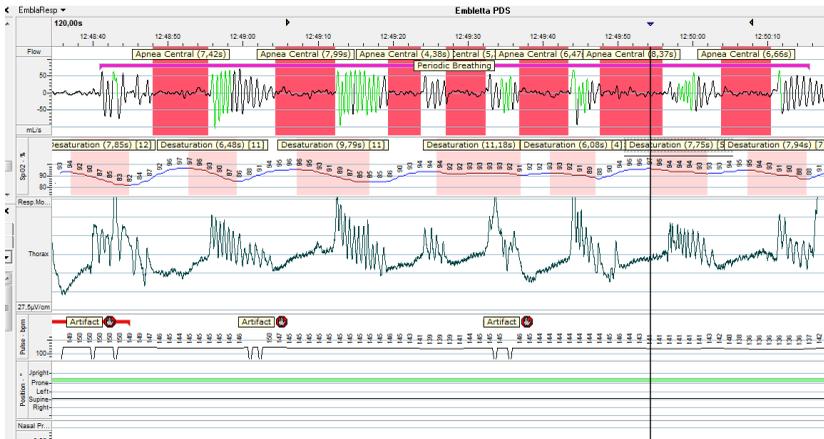


Рис. 6.3. Кардиореспираторная полиграфия. Периодическое дыхание: Flow – поток воздуха в носовых канюлях, Thorax – движения грудной клетки, Pulse bpm – частота сердечных сокращений, ударов в минуту, Position – положение тела (Upright – вертикально, prone – на животе, left – на левом боку, supine – на спине, right – на правом боку), Apnea central – центральное апноэ, Periodic breathing – периодическое дыхание, Desaturation – десатурация кислорода, Artifact – артефакт

чественную оценку степени гипоксии. В то же время судить о стадиях сна и его фрагментации можно только предположительно, индекс апноэ / гиппноэ может быть недооценен, так как будет рассчитываться относительно времени записи, а не времени сна. Было продемонстрировано, что технически адекватные данные могут быть получены с использованием таких ограниченных канальных записей. Кардиореспираторные исследования могут проводиться дома или в больнице. Например, в центрах Великобритании большинство проведенных исследований сна – это кардиореспираторные исследования.

Ночная оксиметрия. Может дать информацию об уровне оксигенации, однако обладает низкой чувствительностью в диагностике обструктивных апноэ.

6.2. Семиотика нарушений дыхания во сне*

При расшифровке полисомнограмм пользуются критериями Американской академии медицины сна (AASM).

Центральные апноэ: отсутствие инспираторного усилия в течение ≥ 20 секунд или менее, если событие связано с микропробуждением или десатурацией кислорода $\geq 3\%$, или только у детей младше года: это событие связано со снижением частоты сердечных сокращений до < 50 уд./мин в течение не менее 5 секунд или < 60 уд./мин в течение 15 секунд (см. рис. 6.2).

Обструктивное апноэ: событие длится как минимум два пропущенных вдоха и связано с падением амплитуды сигнала потока воздуха в дыхательных путях более чем на 90% для $\geq 90\%$ всего респираторного события по сравнению с базовой амплитудой перед событием. Дыхательные усилия сохраняются / увеличиваются.

Гипопноэ: снижение амплитуды сигнала потока воздуха в дыхательных путях составляет $\geq 30\%$ от исходного уровня перед событием при продолжительности как минимум два пропущенных вдоха в сочетании с десатурацией кислорода $\geq 3\%$ или пробуждением (см. рис. 6.1).

Десатурация: уменьшение насыщения кислородом $\geq 3\%$.

Гиповентиляция: уровень транскутанного $\text{CO}_2 > 50$ мм рт. ст. (= 6,7 кПа) не менее 25% от общего времени сна.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС): индекс обструктивного апноэ / гипопноэ ≥ 2 эпизодов в час сна или индекс обструктивного апноэ / гипопноэ ≥ 1 эпизода в час сна при наличии клинических симптомов нарушений дыхания во сне, аденотонзиллярной гипертрофии в сочетании с ожирением или без него.

Классификация СОАС:

– легкая степень: индекс обструктивного апноэ / гипопноэ 2–5 эпизодов в час сна;

* В данной монографии не обсуждаются возрастные особенности и правила расшифровки электрофизиологической части ПСГ, направленной на определение стадий сна и оценку его качества с этой точки зрения. Ниже приведены лишь рекомендации, относящиеся к кардиореспираторным нарушениям.

– среднетяжелая или тяжелая степень: индекс обструктивно-го апноэ / гипопноэ > 5 эпизодов в час сна.

Периодическое дыхание: более 3 эпизодов центрального апноэ продолжительностью > 3 секунд, разделенных не более чем 20 секундами нормального дыхания (см. рис. 6.3).

Определение нормативов показателей ПСГ для детей раннего возраста, особенно родившихся недоношенными, представляется неоднозначным. В 2012 г. D.K. Ng и C.H. Chan сделали обзор исследований ПСГ, включавших шесть исследований в период 1981–2001 годов у здоровых младенцев. Для обструктивных апноэ верхняя граница нормальных значений была равна одному эпизоду в час. Для центральных апноэ, определявшихся как прекращение дыхательных усилий более чем на 3 секунды (что не соответствует определению AASM 2012 г. и существенно отличается от клинического определения апноэ), верхняя граница нормальных значений индекса центральных апноэ составила 45 в час в возрасте одного месяца, 30 в час в два месяца, 22 в час в три месяца и 10–20 в час в более старших возрастных группах. Количество эпизодов снижения SpO₂ ниже 80 % любой продолжительности: верхняя граница нормальных значений составила 14,7 эпизода в час в первый день жизни, 41 эпизод в сутки на четвертый день, 15,1 эпизода в сутки на 39-й день жизни.

По данным Н.Н. Кораблевой с соавт. (2012), при использовании холтеровского мониторирования ЭКГ с записью реопневмограммы у 35 здоровых доношенных детей в раннем неонатальном периоде апноэ продолжительностью до 10 секунд были отмечены у 100 % детей, апноэ продолжительностью от 10 до 15 секунд имели 85,7 %, от 15 до 20 секунд – у 31,4 %.

Наиболее сложной представляется трактовка полученных при исследовании дыхания во сне данных, которая требует от специалиста глубокого понимания физиологии респираторного контроля в условиях его становления в периоде новорожденности и раннем возрасте, влияния сна, а также неблагоприятных факторов, таких как гипоксия или гипероксия, на респираторную функцию и контроль дыхания.

Спектр паттернов, отражающих особенности контроля дыхания в раннем детском возрасте, в том числе у недоношенных детей, включает нарушения дыхания во сне центрального характера, obstructивного характера, периодическое дыхание, гипоксемию, связанную со сном. Данные паттерны могут быть физиологическими для определенного возраста или патологическими, причем граница нормы и патологии не всегда может быть четко определена.

6.3. Центральные апноэ и периодическое дыхание

Дыхательные паузы центрального генеза могут встречаться во время сна у здоровых детей первого года жизни, при анализе данных ПСГ можно обнаружить, что часто такие паузы следуют за вздохами. С увеличением возраста частота их уменьшается.

В некоторых случаях частота или тяжесть центральных апноэ является патологической, например, при синдроме Прадера – Вилли. Центральные апноэ могут являться симптомом центральных врожденных (синдром врожденной центральной гиповентиляции) или приобретенных (при мальформации Арнольда – Киари, опухолях мозга, повреждениях спинного мозга) гиповентиляционных синдромов.

Нарушения респираторного контроля проявляются у недоношенных детей в виде так называемых апноэ недоношенных, которые обычно разрешаются к 36 неделям ПКВ. Наличие ХЗЛ (БЛД) считается фактором риска сохранения апноэ после 37 недель.

У недоношенных детей после исчезновения очевидных апноэ могут сохраняться клинически, вероятно, незначимые эпизоды интермиттирующей гипоксии. По данным [Caffeine Pilot..., 2014], среднее время, проведенное с $SpO_2 < 80\%$, составляло 20,3 секунды в час в 35 недель ПКВ и уменьшилось до 6,8 секунды в час к 40 неделям ПКВ. По собственным данным, у детей с БЛД апноэ сохранялись дольше, чем у детей без ХЗЛ. Кроме того, методом кардиореспираторной полиграфии были выявлены кратковременные центральные паузы и значительное количество десатураций в пределах 9 % во сне у детей с БЛД перед выпиской из стациона-

ра, которым по клиническим показаниям уже была прекращена рутинная пульсоксиметрия. Схожие данные представлены в [Clinical Associations..., 2016]. Клиническая значимость данных пауз требует дальнейшего изучения.

Исследователи [Polysomnography..., 1999] выполнили ПСГ накануне выписки в ПКВ 36–40 недель у 1274 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом < 34 недель при рождении, и результаты были сопоставлены с данными, полученными впоследствии при домашнем мониторинге с наличием сигнала тревоги. Было обнаружено, что у 12,7 % детей все еще имелись центральные апноэ > 15 секунд, и у 2,7 % детей – брадикардия (< 50 ударов в минуту в течение минимум 4 секунд) и/или тяжелые обструктивные апноэ в течение > 15 секунд с брадикардией < 60 ударов в минуту и десатурацией < 80 %. В последующем у 19 из этих 34 детей были зафиксированы так называемые очевидные жизнеугрожающие события (apparent life-threatening event – ALTE), вызванные центральным или обструктивным апноэ, с брадикардией во время домашнего наблюдения, при этом ни один из детей с центральными апноэ не показал угрожающих событий. Авторы пришли к выводу, что идентификация младенцев группы риска с незрелым кардиореспираторным контролем с помощью ПСГ с последующим наблюдением за ними с помощью кардиореспираторного мониторинга на дому оказалась безопасной и экономически эффективной стратегией. Ценность проведения ПСГ при выписке была подтверждена в исследовании 1058 детей, в котором выявлено, что 9,1 % детей нуждались в кардиореспираторном домашнем мониторинге из-за отклонений при ПСГ. Эти дети считались подверженными высокому риску развития острых явлений в домашних условиях. Шестьдесят один ребенок имел сигналы тревоги дома, у 17 детей обнаружили серьезные сигналы тревоги после достижения 50 недель ПКВ. Средний ПКВ, когда тревоги прекратились, составил 46 недель. Существовала значительная отрицательная корреляция между гестационным возрастом и ПКВ, в котором была отмечена последняя тревога. В целом у недоношенных детей было больше явных угрожающих жизни событий, по сравнению с доношенными детьми.

В недавнем консенсусе Американской академии педиатрии (AAP) предложено руководство по клинической практике в отношении оценки младенца с низким риском после кратковременно разрешившегося необъяснимого события (brief resolved unexplained event – BRUE, прежнее название – очевидное жизнеугрожающее событие – ALTE). Критерии диагноза BRUE, предложенные AAP в 2016 г., включают в себя наличие хотя бы одного из следующих проявлений: цианоз или побледнение; апноэ или гипопноэ; гипертония или гипотония мышц; нарушенная реакция на стимулы. Длительность эпизода не более одной минуты. Эти рекомендации относятся только к детям с низким уровнем риска, которые испытывают BRUE. Рутинное использование ПСГ у детей с риском низкого уровня не рекомендуется. Младенцы, родившиеся с гестационным возрастом менее 32 недель, считаются подверженными высокому риску, и ПСГ может рассматриваться в случае развития BRUE. Таким образом, ПСГ перед выпиской из стационара может быть полезна для выявления недоношенных детей с незрелым кардиореспираторным контролем и риском развития угрожающих респираторных событий.

В силу вариабельности респираторного контроля у недоношенных детей и преимущественного триггерного влияния уровня PaCO_2 на активацию вдоха, любое повышение вентиляции при пробуждении или вздохе и последующее небольшое снижение PaCO_2 может приводить к задержке дыхания. В результате малой ФОЕ легких довольно быстро начинает снижаться SpO_2 , провоцируя вдох и повышение вентиляции. Этот механизм лежит в основе повышенной частоты периодического дыхания и центральных апноэ у новорожденных. Именно поэтому дотация кислорода прекращает периодическое дыхание, разрывая порочный круг.

Периодическое дыхание (ПД) часто встречается у недоношенных детей, и в 30 недель ПКВ может занимать до 25 % времени. У доношенных новорожденных ПД отмечается в основном во время активного сна до трех недель постнатального возраста, затем продолжительность его снижается. Периодическое дыхание является маркером повышенной функциональной активности пе-

риферических хеморецепторов у недоношенных детей. В возрасте 29–50 дней (ПКВ 32–36 недель) ПД, по собственным данным, было зафиксировано у 94,4 % недоношенных без БЛД. По данным [Glotsbach et al., 1989], ПД было отмечено у всех обследованных недоношенных детей перед выпиской из стационара. В то же время ПД реже встречается у детей с БЛД, что подтверждает предположение о сниженной активности хеморецепторов у детей с ХЗЛ.

Периодическое дыхание может сопровождаться колебаниями SpO_2 . Исследователи [Razi et al., 2002] выявили десатурации до 80 % и менее во время ПД у 36 % недоношенных без БЛД в 33–37 недель ПКВ. У всех обследованных ими детей были обнаружены эпизоды снижения $SatO_2$ до уровня 90 % и менее. По результатам собственных исследований, также отмечалось падение SpO_2 до 80 % и ниже во время ПД у детей с БЛД. Минимальное значение SpO_2 во время ПД составило 70 % и было зафиксировано у ребенка с БЛД в возрасте 73 дней. C.F. Poets et al. (1997) показали, что во время ПД у недоношенных детей снижены легочные объемы, что является возможной причиной десатурации и объясняет ее большую выраженность у детей с БЛД, у которых легочная механика нарушена изначально [Determinants of lung..., 1997]. Однако связанные с ПД эпизоды снижения SpO_2 по крайней мере на 10 % выявлены и у здоровых детей первых шести месяцев и трактуются как вариант нормы. Неизвестно, эпизоды десатурации какой частоты, продолжительности и глубины не влекут за собой серьезных осложнений, в частности, нарушения роста и развития. Показано, что у здоровых детей повышенное количество ПД ассоциировано с более низкими весовыми прибавками. Хотя использование метилксантинов и дотация кислорода уменьшают количество эпизодов ПД, вопрос о целесообразности его терапии остается открытым.

Лечебные подходы к центральному апноэ у детей раннего возраста включают использование метилксантинов, а также стабилизацию дыхательного контроля с помощью кислорода, а при гиповентиляции – и вентиляционной поддержки. Эффект метилксантинов в терапии апноэ недоношенных был экстраполирован на детей более старшего возраста с центральным апноэ, однако систематических данных об их эффективности в этой группе больных нет.

6.4. Обструктивные апноэ/гипопноэ

Обструкция верхних дыхательных путей может привести к повторным эпизодам уменьшения или прекращения воздушного потока (гипопноэ/ апноэ), явлению, известному как синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Дыхательные усилия при этом сохраняются или увеличиваются, поскольку ребенок пытается преодолеть обструкцию.

Патогенез и последствия СОАС подробно описаны в монографиях [Кельмансон, 2006; Сон и его расстройства..., 2018].

Дети первого года жизни особенно склонны к обструкции верхних дыхательных путей из-за анатомических особенностей (форма лица и носовое дыхание) и преобладания REM-сна, характеризующегося снижением мышечного тонуса. В младенчестве причины СОАС преимущественно анатомические, например, ларингомалация, макроглоссия, краниосиностоз (болезнь Крузона, синдром Аперта и синдром Пфайфера), расщелина нёба и синдром Пьера Робена, гипоплазия лица (синдром Тречера – Коллинза и Голденхара), атрезия хоан / CHARGE-ассоциация. Сниженный мышечный тонус также может стать причиной СОАС, например, у детей с синдромом Дауна или нервно-мышечными заболеваниями.

Аденотонзиллярная гипертрофия становится основной причиной СОАС в возрасте 2–6 лет. Тем не менее обструктивные апноэ вследствие адено tonsиллярной гипертрофии могут выявляться уже во втором полугодии первого года жизни. В исследовании СОАС у детей раннего возраста обнаружена большая частота этой патологии у детей, родившихся недоношенными. Предложены возможные объяснения данного наблюдения. Долихоцефалическая форма головы может стать причиной изменений анатомии и роста верхних дыхательных путей, их сужения, что усугубляет обструкцию во время сна. У детей, родившихся недоношенными, часто имеется асимметрия лица, которая может повлиять на размеры головы; кроме того, их дыхательные пути увеличиваются в размерах пропорционально мягким тканям, но неизвестно, как недоношенность влияет на рост и форму дыхательных путей или как длительное присутствие эндотрахеальной трубки в дыхательных

путях может изменить их рост и форму нёба. Дети, родившиеся недоношенными, чаще подвержены развитию мышечной гипотонии, которая также служит фактором, предрасполагающим к СОАС. Не исключено наличие хронических воспалительных процессов, ведущих к обструкции верхних дыхательных путей, у детей, состояние которых требовало длительной интубации.

Данные об увеличении частоты СОАС у детей с БЛД отсутствуют. В исследовании [Obstructive Sleep..., 2011] из 12 недоношенных детей, наблюдавшихся с СОАС, 9 страдали БЛД. По результатам собственных исследований имелась тенденция к большей встречаемости СОАС (индекс обструктивных апноэ / гипопноэ >1) у недоношенных детей с БЛД, осложнившейся ЛГ.

Нарушение архитектоники сна и интермиттирующая гипоксия, вызванные повторными обструкциями дыхательных путей и микропробуждениями, негативно влияют на когнитивные функции и поведение у детей старшего возраста с СОАС, хотя прямых доказательств неблагоприятных последствий СОАС у младенцев недостаточно. Критическое значение для формирования когнитивных функций имеет достаточный REM-сон в периоде новорожденности и, особенно, при преждевременном рождении.

На сегодняшний день можно предположить, что СОАС у детей первого года жизни может влиять на рост и когнитивные функции ребенка, находящегося в критическом периоде развития. Клиническими проявлениями СОАС у детей раннего возраста могут быть храп во сне, снижение массо-ростовых прибавок, нарушения поведения, синдром внезапной смерти.

Лечение СОАС зависит от основной причины обструкции. В случае ведущей роли аденотонзиллярной гипертрофии показана аденотонзиллэктомия, в то же время у ряда детей после данной процедуры отмечается уменьшение количества обструктивных эпизодов без их полного исчезновения. Локальные челюстно-лицевые аномалии могут поддаваться хирургическим вмешательствам. В некоторых случаях может быть назначена CPAP-терапия с использованием назальной или лицевой маски, или возникнуть необходимость постановки трахеостомы, в частности, при многоуровневой обструкции

6.5. Гипоксемия во сне

Оптимальная оксигенация при БЛД характеризуется уровнем SpO_2 92–96 %, при развитии ЛГ не менее 94 %. У больных БЛД наиболее значимые нарушения газообмена отмечаются во время сна. Выявлены эпизоды снижения SpO_2 у детей с БЛД, связанные со сном. При проведении ПСГ детям, перенесшим БЛД, в возрасте 3–4 лет выяснилось, что во сне имеют место продолжительные эпизоды снижения SpO_2 ниже 90 %, достигающие в некоторых случаях 60 % во время фазы быстрого сна. Длительные эпизоды десатурации во время сна были зафиксированы при проведении ПСГ и у детей дошкольного возраста, перенесших БЛД, причем паттерн дыхания напоминал таковой у взрослых с ХОБЛ.

В исследовании [Polysomnography in preterm..., 2012] изучена когорта из 62 находящихся в стабильном состоянии недоношенных (средний гестационный возраст при рождении составил 25 недель) новорожденных и детей младше 3 лет с ХЗЛ, которые были направлены на ночную ПСГ. Причиной ПСГ была оценка дополнительных потребностей в кислороде и оценка наличия нарушения дыхания во сне. Из 55 детей, дышавших комнатным воздухом в начале исследования, у 14 потребовалась дотация кислорода в ходе исследования. ПСГ была более чувствительным методом в оценке легочного резерва по сравнению с амбулаторными клиническими показателями (частота дыхания и SpO_2). Это также было подтверждено в исследовании 63 детей с БЛД [Moyer-Mileur et al., 1996]: кратковременные (20–30 минут) активные измерения SpO_2 не предсказывали уровень SpO_2 во время сна. В этом исследовании также было показано, что у детей, у которых SpO_2 оставалась выше 92 %, сохранялась положительная тенденция физического развития по сравнению с детьми с SpO_2 88–91 %. По данным [Growth failure..., 1988], у детей с БЛД, которым был отменен дополнительный кислород на основании показателей дневной пульсоксиметрии, усугубились признаки ЛС. Таким образом, краткие оценки пульсоксиметрии во время амбулаторных посещений клиники могут быть недостаточно точными для оценки легочного ре-

зерва или оценки дополнительных потребностей в кислороде, и перед прекращением использования дополнительного кислорода рекомендуется регистрация ПСГ в течение ночи.

6.6. Показания к исследованию дыхания во сне у детей с бронхолегочной дисплазией

Показания к исследованию дыхания во сне у детей с БЛД можно суммировать следующим образом:

- перед выпиской из стационара (при наличии возможности);
- при решении вопроса об отмене домашней кислородотерапии;
- при отсутствии весовых прибавок;
- при выявлении ЛГ;
- при полицитемии по данным анализа крови;
- при подозрении на наличие обструктивных апноэ/гипопноэ;
- после кратковременно разрешившегося необъяснимого события (BRUE);
- для определения качества сна, которое непосредственно влияет на нейрокогнитивное развитие ребенка.

Таким образом, полисомнографические исследования имеют диагностические преимущества перед другими методами выявления нарушений дыхания во сне, так как позволяют комплексно оценить взаимодействие различных физиологических параметров в длительном временном интервале. Подобные исследования в раннем детском возрасте – это единственная возможность с точностью дифференцировать характер апноэ, а также обнаружить некоторые другие паттерны, такие как ПД. «Золотым стандартом» является ночная ПСГ в сомнологической лаборатории, однако с учетом ее трудоемкости, стоимости и не всегда удовлетворительной переносимости для достижения некоторых целей, прежде всего, оценки респираторных показателей, возможно использование кардиореспираторной полиграфии с принятием во внимание всех ограничений этой скрининговой методики. У детей с БЛД имеется ряд показаний к исследованию дыхания во сне, обусловленных преждевременным рождением, с одной стороны, и ХЗЛ – с другой. Субкомпенсация респираторных резервов может привести к зна-

чимым нарушениям во сне в силу физиологического влияния сна на респираторную функцию. В то же время трактовка полученных результатов может быть затруднена размытостью понятия нормы в когорте детей первых месяцев жизни. Наиболее определенные критерии выработаны для количества обструктивных апноэ и выявления оптимальной SpO_2 при наличии БЛД. Трактовка количества, длительности центральных апноэ, периодического дыхания требует более творческого подхода.

Список литературы к главе 6

1. Динамика кардиореспираторных и эхокардиографических показателей у детей первого года жизни, страдающих бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Г.И. Образцова, Д.О. Иванов, Ю.В. Свиричев // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 1. С. 31–37.

2. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 392 с.

3. Кельмансон И.А., Адулас Е.И. Нарушения сна у детей раннего возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 4. С. 30–37.

4. Кораблева Н.Н., Кораблев А.В., Третьяков Э.Н. Холтеровское мониторирование ЭКГ с записью реопневмограммы у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 1. С. 43–48.

5. Краткое руководство по клинической сомнологии: учеб. пособие / под общ. ред. д-р мед. наук, проф. Г.В. Коврова. М.: МЕДпрессинформ, 2018. 272 с.

6. Петрова Н.А. Особенности регуляции дыхания у новорожденных детей с формирующейся хронической бронхолегочной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. СПб., 2010.

7. Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни / Н.Н. Кораблева, Л.М. Макаров, Л.А. Балыкова, Н.П. Котлукова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64 (2). С. 13–21.

8. Скрининговые системы для диагностики нарушений дыхания во сне / М.В. Бочкарёв, Л.С. Коростовцева, Ю.В. Свиряев, А.О. Конради. С. 53–55.

9. Соломаха А.Ю., Коростовцева Л.С., Петрова Н.А. Применение кардиореспираторного мониторинга на втором этапе выхаживания недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией // Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике: сб. трудов межрегион. науч.-практ. конф., посвященной 110-летию юбилею ГБУЗ «Детский санаторий – Реабилитационный центр “Детские Дюны”». СПб., 2016. 285 с.

10. Сон и его расстройства у детей / А.Б. Пальчик, Т.П. Калашникова, А.Е. Понятишин, Г.В. Анисимов, Н.А. Петрова. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 256 с.

11. Adenotonsillectomy for upper airway obstruction carries increased risk in children with a history of prematurity / F.X. McGowen, M.A. Kenna, J.A. Fleming, T. O'Connor // *Pediatr. Pulmonol.* 1992. Vol. 31. P. 222–226.

12. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management / D. Weese-Mayer, E. Berry-Kravis, I. Ceccherini [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010. Vol. 181. P. 626–644.

13. Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children / C. Murray, C. Seton, K. Prelog [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2006. Vol. 91. P. 342–343.

14. Brief resolved unexplained events (formerly apparent life-threatening events) and evaluation of lower-risk infants / J.S. Tieder, J.L. Bonkowsky, R.A. Etzel, W.H. Franklin, D.A. Gremse, B. Herman [et al.] // *Pediatrics.* 2016. Vol. 137 (5).

15. Caffeine Pilot Study Group. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial / L.M. Rhein, N.R. Dobson, R.A. Darnall [et al.] // *JAMA Pediatr.* 2014. Vol. 168 (3). P. 250–257.

16. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: the effect of prematurity on later serious events / G. Naulaers, H. Daniels, K. Allegaert, M. Rayyan, A. Debeer, H. Devlieger // *Acta Paediatr.* 2007. Vol. 96 (2). P. 195–198.

17. Clin J. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine // *Sleep. Med.* 2012. Vol. 8, № 5. P. 597–619.

18. Clinical Associations of Immature Breathing in Preterm Infants. Part 1: Central Apnea / K. Fairchild, M. Mohr, A. Paget-Brown [et al.] // *Pediatric research.* 2016. Vol. 80 (1). P. 21–27.

19. Comorbidities in infants with obstructive sleep apnoea / W.F. Qubty, A. Mrelashvili, S. Kotagal [et al.] // *J. Clin. Sleep. Med.* 2014. Vol. 10. P. 1213–1216.

20. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children / V.G. Kirk, S.G. Bohn, W.W. Flemons, J.E. Remmers // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 1702–1708.

21. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants / C. Poets, G. Rau, K. Neuber [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1997. Vol. 155. P. 649–653.

22. Donohue P.K., Baker S.F., Allen M.C. Duration of apnea and bradycardia in very low birth weight infants // *Pediatrics.* 1997. Vol. 100. P. 496–497.

23. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants / N. Simakajornboon, R.C. Beckerman, C. Mack [et al.] // *Pediatrics.* 2002. Vol. 110. P. 884–888.

24. Eichenwald E.C., Aina A., Stark A.R. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks // *Pediatrics.* 1997. Vol. 100 (3 Pt 1). P. 354–359.

25. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia / L.J. Moyer-Mileur, D.W. Nielson, K.D. Pfeffer, M.K. Witte, D.L. Chapman // *Pediatrics.* 1996. Vol. 98 (4). P. 779–783.

26. Eliot S. Katz, Ron B. Mitchell and Carolyn M. D'Ambrosio. Obstructive Sleep Apnea in Infants // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2012. Vol. 185, iss. 8. P. 805–816.

27. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children // *Pediatrics.* 1998. Vol. 102. P. 616–620.

28. Greenfield J.P. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. 2003.

29. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated meta-bolic rates and pulmonary mechanics / S.I. Kurzner, M. Garg, D.B. Bautista [et al.] // *J. Pediatr.* 1988. Vol. 112. P. 73–80.

30. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy / A.Z. New, D.A. Fitzgerald, R.J. Massie, G.M. Nixon, A. Jaffe [et al.] // *Med. J. Aust.* 2008. Vol. 189 (10). P. 578–582.

31. Kelly D.H., Shannon D.C. Treatment of apnea and excessive periodic breathing in the full – term infant // *Pediatrics.* 1981. Vol. 68. P. 183–186.

32. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age / C.E. Hunt, M.J. Corwin, G. Lister [et al.] // *J. Pediatr.* 1999. Vol. 135. P. 580–586.

33. Lorch S.A., Srinivasan L., Escobar G.J. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128 (2). P. 366–373.

34. Montgomery-Downs H.E., Gozal D. Sleep habits and risk factors for sleep-disordered breathing in infants and young toddlers in Louisville, Kentucky // *Sleep. Med.* 2006. № 7. P. 211–219.

35. Ng D.K., Chan C.H. A review of normal values of infant sleep polysomnography // *Pediatrics and neonatology.* 2013. Vol. 54. P. 82–87.

36. Obstructive sleep apnea due to adenotonsillar hypertrophy in infants / M. Greenfeld, R. Tauman, A. DeRowe [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003. Vol. 67. P. 1055–1060

37. Obstructive sleep apnea in infancy: a 7-year experience at a pediatric sleep center / S. Ramgopal, S.V. Kothare, M. Rana [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 2014. Vol. 49. P. 554–560.

38. Obstructive Sleep Apnea in the Formerly Preterm Infant: An Overlooked Diagnosis / P.B. Sharma, F. Barody, D. Gozal, L.A. Lester // *Frontiers in Neurology.* 2011. № 2. P. 73.

39. Oxygen saturation and breathing patterns in children / C.F. Poets, V.A. Stebbens, M.P. Samuels [et al.] // *Pediatrics.* 1993. Vol. 92. P. 686–690.

40. Periodic breathing in preterm infants: incidence and characteristics / S.F. Glotzbach, R.B. Baldwin, N.E. Lederer [et al.] // *Pediatrics.* 1989. Vol. 84. P. 785–792.

41. Periodic breathing in preterm infants: influence of bronchopulmonary dysplasia and theophylline / S.F. Glotzbach, P.A. Tansey, R.B. Baldwin, R.L. Ariagno // *Pediatr Pulmonol.* 1989. Vol. 7. P. 78–81.
42. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children / H.E. Montgomery-Downs, L.M. O'Brien, T.E. Gulliver [et al.] // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117. P. 741–753.
43. Polysomnography and home documented monitoring of cardiorespiratory pattern / H. Daniels, G. Naulaers, F. Deroost, H. Devlieger // *Arch. Dis. Child.* 1999. Vol. 81, № 5. P. 434–436.
44. Polysomnography for the management of oxygen supplementation therapy in infants with chronic lung disease of prematurity / G. Kulkarni, K. de Waal, S. Grahame, A. Collison, L. Roddick, J. Hilton, T. Gulliver, B. Whitehead, J. Mattes // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018. May.
45. Polysomnography in preterm infants and children with chronic lung disease / S.A. McGrath-Morrow, T. Ryan, B.M. McGinley, S.O. Okelo, L.M. Sterni, J.M. Collaco // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47 (2). P. 172–179.
46. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity / C.L. Rosen, E.K. Larkin, H.L. Kirchner, J.L. Emancipator, S.F. Bivins, S.A. Surovec, R.J. Martin, S.J. Redline // *Pediatr.* 2003. Vol. 14, № 4. P. 383.
47. Razi N., DeLauter M., Pandit P. Periodic breathing and oxygen saturation in preterm infants at discharge // *J. Perinatol.* 2002. Vol. 22. P. 442–444.
48. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents / S.L. Verhulst, N. Schrauwen, D. Haentjens [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42. P. 159–167.
49. Riordan L.L., Kelly H.H., Shannon D.C. Slow weight gain is associated with increased period breathing in healthy infants // *Pediatr. Pulmonol.* 1994. Vol. 17. P. 22–25.
50. Rules for scoring respiratory events in sleep / R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V.K. Kapur [et al.]. 2007.
51. Scholle S., Wiater A., Scholle H.C. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters // *Sleep. Med.* 2011. № 12. P. 988–996.

52. Sekar K.C. Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned pre-mature infants with and without bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* 1991. Vol. 10. P. 112–116.

53. Sleep and breathing in premature infants at 6 months post-natal age / Y.S. Huang, T. Paiva, J.F. Hsu, M.C. Kuo, C. Guilleminault // *BMC Pediatr.* 2014. Vol. 14. P. 303.

54. Sleep Disordered Breathing in Children / L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal, H. Press, N.J. Totowa // *A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment.* Humana Press, Springer, 2012.

55. Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants / K. Joosten, R. de Goederen, A. Pijpers, K. Allegaert // *Early. Hum. Dev.* 2017. Vol. 113. P. 114–119.

56. Sleep, respiratory rate, and growth hormone in chronic neonatal lung disease / D. Fitzgerald, P. Van Asperen, P. O’Leary [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* 1998. Vol. 26. P. 241–249.

57. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence / J.L. Bass, M. Corwin, D. Gozal [et al.] // *Pediatrics.* 2004. Vol. 114. P. 805–816.

58. The incidence of obstructive apneas in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia / C. Fajardo, J. Alvarez, A. Wong, K. Kwiatkowski, H. Rigatto // *Early Hum.* 1993. Vol. 32 (2). P. 197–206.

59. Urquhart D.S. Investigation and management of childhood sleep apnea // *HIPPOKRATIA.* 2013. Vol. 17 (3). P. 196–202.

60. Urquhart D.S., Tan H.L. Sleep disordered breathing at the extremes of age: infancy // *Breathe.* 2016. Vol. 12 (1). P. 1–11.

61. Very low birth weight increases risk for sleep disordered breathing in young adulthood: the Helsinki Study of very low birth weight adults / E.J. Paavonen, S. Strang-Karlsson, K. Räikkönen, K. Heinonen, A.K. Pesonen, P. Hovi, S. Andersson, A.L. Järvenpää, J.G. Eriksson, E. Kajantie // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120. P. 778–784.

62. Zafereo M.E., Taylor R.J., Pereira K.D. Supraglottoplasty for laryngomalacia with obstructive sleep apnea // *Laryngoscope.* 2008. Vol. 118. P. 1873–1877.

ГЛАВА 7

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ

(Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников)

Респираторные проблемы детей, родившихся недоношенными, определяются анатомической незрелостью легких, недоразвитием грудной клетки, воспалительными и фиброзными изменениями в бронхах и интерстициальной ткани, связанными с реанимацией в неонатальном периоде, одним из осложнений которой является БЛД. В раннем периоде БЛД характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами. В дальнейшем, согласно существующему представлению, происходит «перерастание болезни», которое иногда характеризуют как клиническое выздоровление, уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания или даже нормализация функции внешнего дыхания (ФВД) по мере роста ребенка. Попытки научно оценить последствия БЛД у подростков и взрослых предпринимались в отдельных исследованиях, однако до настоящего времени исходы заболевания, его значение для детей и взрослых до конца не определены. Сложность долгосрочного прогноза у пациентов с БЛД определяется тем, что больные, у которых данная патология была выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли второго-четвертого десятилетия жизни.

7.1. Клинические симптомы

Известно, что дети с БЛД имеют повторные эпизоды свистящего дыхания в первые два года жизни, но и после двухлетнего возраста, по разным данным, каждый пятый ребенок страдает от рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции. Данные эпизоды

имеют место и у недоношенных детей, независимо от наличия или отсутствия БЛД. У детей дошкольного и школьного возраста, рожденных недоношенными, имевших в периоде новорожденности пролонгированную ИВЛ и развивших БЛД, повышена частота хронического кашля и свистящего дыхания. В отдельных работах отмечалось, что как у подростков, так и у взрослых с БЛД в анамнезе хронические респираторные симптомы могут сохраняться.

Известно, что дети, рожденные недоношенными, имеют более высокую частоту эпизодов бронхиальной обструкции в раннем возрасте по сравнению с доношенными. Исследователи [Late pulmonary..., 1990], впервые описавшие БЛД, сравнивали три группы подростков и молодых взрослых: имевших БЛД в анамнезе; не имевших БЛД, но родившихся с малыми весом и гестационным возрастом, и здоровых субъектов. Из 26 пациентов с БЛД в анамнезе 6 (23 %) имели хронические респираторные симптомы. Пациенты данной группы чаще, чем больные других групп, имели свистящее дыхание и повторные инфекции нижних дыхательных путей.

Большинство исследователей подчеркивает отчетливую тенденцию к клиническому улучшению и постепенному уменьшению частоты или полному исчезновению обструктивных эпизодов, даже в том случае, когда при исследовании вентиляционной функции легких имеются стойкие необратимые изменения.

Рецидивирующий характер бронхиальной обструкции нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы (БА) у детей с БЛД. Метаанализ [Preterm Birth..., 2014], включающий 30 исследований и 1,5 млн пациентов из шести стран в возрасте от 1 до 14 лет, установил высокую частоту эпизодов свистящего дыхания и БА у недоношенных детей с БЛД и без таковой. В обсуждении результатов исследования указано на трудность проведения дифференциальной диагностики между этими двумя заболеваниями, особенно у детей раннего возраста; подчеркивается, что вклад атопии в рецидивирующие обструктивные эпизоды у детей с БЛД неизвестен и требует уточнения.

Маркером эозинофильного воспаления, характерного для БА, считается повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Исследования по определению этого показателя у детей после БЛД подтвердили его низкий уровень, несмотря на имеющиеся повторные обструктивные эпизоды. Отсутствие полной обратимости симптома свистящего дыхания и сохранение нарушений бронхиальной проходимости при лечении бронходилататорами и ИГКС, стойкие фиброзные изменения, часто выявляющиеся при рентгенологическом исследовании у этих пациентов, по мнению большинства авторов, также свидетельствуют против аллергической природы имеющихся респираторных симптомов.

7.2. Показатели функции внешнего дыхания

Основными синдромами нарушения вентиляционной способности легких у детей с БЛД в раннем периоде болезни являются нарушение бронхиальной проходимости, гиперреактивность дыхательных путей, изменение легочных объемов, нарушение эластических свойств и диффузионной способности легких. Подобные нарушения, но менее выраженные, описаны у детей, родившихся недоношенными и не имевших серьезных неонатальных респираторных проблем. Изучение изменений этих показателей в детском, подростковом возрасте и у взрослых предпринималось в ряде исследований (табл. 7.1).

Метаанализ 18 исследований ФВД у детей и подростков в возрасте 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших классической формой БЛД в 1990-е годы, установил, что во всех, кроме двух исследований, показатель объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) был значительно ниже у детей с БЛД, по сравнению со здоровыми сверстниками [Baraldi, Filippone, 2007]. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель $ОФВ_1$ составил менее 80 %. Четыре из 18 представленных исследований касались детей с новой БЛД, значения $ОФВ_1$ у этих пациентов не отличались от таковых у детей с классической формой болезни. Подобные результаты были получены в более поздних исследованиях легочной функции у детей с БЛД, представленных в табл. 7.1.

Таблица 7.1

Результаты исследования ФВД у детей, родившихся недоношенными, детей с БЛД в школьном, подростковом возрасте и у молодых взрослых с БЛД в анамнезе

Автор, год публикации, источник	Число и характеристика пациентов	Возраст	Метод	Результаты
Nortway W.H. et al., 1990	26 с БЛД	18,0 ± 2,7 года	Плетизмография, спирография, метод вымывания азота, тест с метахолином	↓ОФВ ₁ , ↓МОС ₂₅₋₇₅ , ↑Raw, БГ
McLeod A. et al., 1996	296 недоношенных	8–9 лет	Спирометрия, тест с физической нагрузкой	↓ОФВ ₁ , ↓ФЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, БГ
Howling S.J. et al., 2000	5 с БЛД	20–26 лет	Спирометрия, плетизмография, диффузионная способность	↓ОФВ ₁ , ↓МОС ₅₀ , ↑ООЛ/ОЕЛ, БГ
Halvorsen T. et al., 2004	36 с БЛД	18,3 года	Спирометрия, плетизмография	Тенденция к ↑ООЛ и ↑ОЕЛ
Vrijlandt E.J. et al., 2006	20 недоношенных (8 – с БЛД)	19 лет	Спирометрия, плетизмография, эргоспирометрия, диффузионная способность	↓ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (при БЛД), ↓диффузии
Doyle L.W., 2006	129 недоношенных (33 – с БЛД)	8–9 лет	Спирография, плетизмография	↓МОС ₂₅₋₇₅ (при БЛД)
Doyle L.W. et al., 2006	147 недоношенных (33 – с БЛД)	19,4 года	Спирография, плетизмография	↓МОС ₂₅₋₇₅ , ↑ООЛ
Wong P.M. et al., 2008	21 с БЛД	17–33 года	Спирометрия, плетизмография, диффузионная способность легких	↓МОС ₂₅₋₇₅ , ↓диффузии
Nixon P.A. et al., 2007	63 недоношенных (37 – с новой БЛД)	8–10 лет	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, ↓МОС ₂₅₋₇₅

Продолжение табл. 7.1

Автор, год публикации, источник	Число и характеристика пациентов	Возраст	Метод	Результаты
Fawkel J. et al., 2010	182 ребенка с ЭНМТ (129 – с БЛД)	10–12 лет	Спирометрия	↓ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, ↓МОС _{25–75} , БГ
Landry J.S. et al., 2011	19 детей с новой БЛД средней и тяжелой степени	13–15 лет	Спирометрия, плетизмография, диффузионная способность легких	↓ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ↓МОС _{25–75} , ↓диффузии, ↑ООЛ, ↑Raw
Konefał H. et al., 2013	58 недоношенных с ЭНМТ (20 – с новой БЛД)	Школьники	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, ↓МОС _{25–75}
Kwinta P. et al., 2013	22 недоношенных с ЭНМТ	6–7 лет	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ↓МОС _{25–75}
Vollsæter M. et al., 2015	46 с ЭНМТ, из них 35 – с БЛД; 39 доношенных (контроль)	25 лет	Спирометрия, плетизмография, диффузионная способность легких, тест с метахолином	↓ ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ↓МОС _{25–75} , по сравнению с контролем, но находились в пределах нормы ↑ООЛ/ОЕЛ при средне/тяжелой БЛД, ↑БГ
Doyle L.W. et al., 2016	297 недоношенных с ЭНМТ (121 – с БЛД), 260 доношенных (контроль)	18 лет	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ , ↓ЖЕЛ, ↓ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ↓МОС ₇₅ , ↓МОС _{25–75} , по сравнению с контролем, но находились в пределах нормы. При БЛД – ↓ОФВ ₁ , ↓ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ↓МОС ₇₅ , ↓МОС _{25–75} по сравнению с пациентами без БЛД

Окончание табл. 7.1

Автор, год публикации, источник	Число и характеристика пациентов	Возраст	Метод	Результаты
Запелалова Е.Ю. и др. 2016	30 детей с БЛД легкой степени	12 детей 5–9 лет, 18 детей 10–18 лет	Спирометрия, плетизмография, импульсная осциллометрия	↑ООЛ, ↑ООЛ/ОЕЛ, ↑БГ в младшей группе с нормализацией к возрасту 10–18 лет
Moschino L. et al., 2018	17 недоношенных с средней/тяжелой БЛД	24 года	Спирометрия, тест с метахолином	↓ОФВ ₁ , ↓МОС _{25–75} , ↑БГ

Примечание: БГ – бронхиальная гиперреактивность, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, МОС_{25, 50, 75 (25–75)} – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25; 50; 75 % жизненной емкости легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении, Raw – резистентность дыхательных путей.

В одном из первых исследований, посвященных долгосрочным последствиям БЛД W.H. Northway et al. [Late pulmonary..., 1990], у 67 % взрослых, имевших БЛД в периоде новорожденности, обнаружили обструктивные изменения показателей ФВД, а у 24 % регистрировалась необратимая обструкция бронхов. В этой группе отмечались статистически достоверное снижение показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % ЖЕЛ (МОС_{25–75}), повышение бронхиального сопротивления и частоты выявления бронхиальной гиперреактивности, по сравнению с контрольными группами. T. Halvorsen et al. (2004) обследовали 46 пациентов (средний возраст – 17,7 года), родившихся с ЭНМТ, 12 из которых имели среднетяжелую или тяжелую БЛД [Pulmonary outcome..., 2004]. У обследованных детей были подтверждены сохраняющиеся нарушения бронхиальной проходимости и бронхиальная гиперреактивность, отмечена

тенденция к увеличению обструктивных изменений при большей степени тяжести болезни в периоде новорожденности.

В исследованиях L.W. Doyle et al. [Birth weight..., 2001; Dole, 2006; Increasing airway..., 2016] наблюдали изменения показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей у достаточно большого числа пациентов, родившихся недоношенными (с массой тела при рождении менее 1500 г) с БЛД и без таковой в периоде новорожденности, в возрасте 8, 11 лет и старше 18 лет. При отсутствии БЛД скоростные показатели к 18 годам находились в нормальных пределах, хотя определялась тенденция к несколько более низким значениям по сравнению с нормой. У пациентов с БЛД в анамнезе отмечались достоверно более низкие показатели $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, по сравнению с группой без БЛД во всех возрастах, расцениваемые авторами как признаки хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Не было отмечено зависимости исследуемых показателей от гестационного возраста, массы и длины тела при рождении. При сравнении данных, полученных в возрасте 8 и 18 лет, выявлено, что пациенты с БЛД имели существенное снижение скоростных показателей ФВД, которые статистически отличались от таковых пациентов без БЛД. Также было отмечено достоверное снижение значения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у пациентов с БЛД к 19 годам жизни, по сравнению с показателями, полученными при исследовании, выполненном в 8-летнем возрасте. Авторами высказывается предположение о более быстром снижении функциональных возможностей легких с возрастом у этих больных, что, по их мнению, приведет к клинически значимым респираторным проблемам в зрелом возрасте. Ограничение воздушного потока объясняется, по мнению [Expiratory flow..., 1986], диссонансом между ростом и развитием паренхимы легких и дыхательных путей. При этом последние развиваются менее быстро, что приводит к стойкой незначительной обструкции дыхательных путей.

В работе [Emphysema..., 2008] в группе взрослых пациентов в возрасте от 17 до 33 лет с БЛД в анамнезе только у 3 (14 %) не было обнаружено нарушений при спирографии, остаточный объем легких (ООЛ) был повышен у 28 % обследованных. Подобные ре-

зультаты были получены и в исследованиях, опубликованных в последние годы. У большинства детей и подростков, перенесших БЛД, при оценке ФВД в динамике обнаружены признаки обструкции дистальных дыхательных путей без тенденции к нормализации их с возрастом. Результаты исследования ФВД в школьном возрасте у детей, родившихся преждевременно и имевших БЛД в анамнезе, были значительно хуже данных тех, кто перенес в младенчестве инфекцию, вызванную РСВ.

Факты, полученные при изучении влияния состояния недоношенности на изменения показателей ФВД у пациентов разного возраста, противоречивы. В исследовании, выполненном в конце 90-х годов XX века [Respiratory health..., 1996] сравнивались клинические симптомы и результаты спирографии большой группы детей, родившихся недоношенными, в возрасте 8–9 лет и их доношенных сверстников (300 и 590 детей соответственно). Установлено, что недоношенность связана с более высокой частотой респираторной патологии и более низкими значениями ФЖЕЛ, в то же время скоростные показатели ФВД не отличались в группах, хотя низкие значения показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, характеризующие нарушения бронхиальной проходимости, в два раза чаще встречались у недоношенных детей, по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость полученных данных от веса при рождении, перенесенного РДС новорожденных и длительности ИВЛ. I. Narang et al. (2008) при сравнении результатов спирометрии у 60 пациентов в школьном и молодом возрасте, родившихся недоношенными и не получавших сурфактант, обнаружили нормализацию показателей к 21 году жизни [Longitudinal evaluation..., 2008].

По данным большинства исследований, процитированных в табл. 7.1, значение $ОФВ_1$ находится на нижней границе нормы у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых, родившихся недоношенными с дыхательными нарушениями или без серьезных респираторных проблем в перинатальном периоде; лишь небольшая часть пациентов имеет умеренную или тяжелую степень снижения $ОФВ_1$. При плетизмографии у старших детей и подростков после БЛД обычно обнаруживается нормальная об-

щая емкость легких (ОЕЛ) с некоторой степенью гиперинфляции, что проявляется в увеличении ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ. Жизненная емкость легких определялась на нижней границе нормы, функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и объем внутригрудного газа (ОВГ) были в норме или слегка увеличены. Нормализацию значений ОЕЛ при повышенных данных ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и также ОВГ можно объяснить, по мнению [Mitchel et al., 1998], потерей эластических свойств легочной ткани и ранними признаками эмфизематозной перестройки легочной ткани у данных больных.

Частота гиперреактивности дыхательных путей как чрезмерной реакции на бронходилатирующие факторы описана у подростков и взрослых, перенесших БЛД, в широких пределах – от 23 до 72 %. Природа этого симптома у детей с данной патологией остается неизвестной, предполагается влияние генетических факторов, последствий ремоделирования дыхательных путей в результате повреждения в неонатальном периоде и нарушения развития легких. Учитывая недостаточный эффект бронходилататоров и стероидов при данном заболевании, воспалительная природа этого феномена кажется сомнительной. По мнению исследователей, гиперреактивность дыхательных путей является независимым фактором риска быстрого «физиологического» снижения $ОФВ_1$ в молодом возрасте и формирования хронической обструктивной патологии у взрослых. Механизм этого феномена неизвестен и требует изучения.

Как было указано в предыдущих главах, развитие БЛД связано с нарушениями процессов альвеоляризации и васкуляризации легкого, что может влиять на легочный газообмен в последующей жизни. Определение диффузионной способности легких (ДСЛ) позволяет оценить легочный газообмен и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны. Имеется ограниченное число исследований, изучавших данный показатель у молодых взрослых с БЛД в анамнезе. В исследованиях [Howling et al., 2000; Vrijlant et al., 2006] не было обнаружено снижения ДСЛ у обследованных как при наличии БЛД в анамнезе, так и при ее отсутствии. Противоположные результаты были получены [Emphysema..., 2008] – у 84 %

молодых взрослых с БЛД в периоде новорожденности были выявлены сниженные значения ДСЛ. Авторы предполагают, что такое различие в результатах связано с более тяжелой болезнью в периоде новорожденности в этой группе, по сравнению с другими исследованиями. Снижение ДСЛ не коррелировало с тяжестью обструктивных нарушений и эмфизематозных изменений и, согласно комментариям авторов, вероятно, выявляло группу пациентов, имеющих стойкие нарушения альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие нарушения развития легкого и/или фиброзных изменений. Согласно данным [Doyle et al., 2006], отмечается связь изменений ДСЛ с недоношенностью, независимо от наличия или отсутствия БЛД. В исследовании [Lung function..., 2006] при сравнении показателей спирометрии, плетизмографии и эргоспирометрии у 19-летних пациентов, родившихся недоношенными, с их здоровыми сверстниками сделан вывод о том, что пролонгированный эффект недоношенности на респираторную функцию характеризуется более низкими значениями ОФВ₁ и ДСЛ, хотя средние значения этих показателей находятся в нормальных пределах. Тенденция к снижению ДСЛ, по мнению авторов, может отражать уменьшение поверхности газообмена за счет снижения альвеоляризации, фиброзных изменений альвеолярно-капиллярной мембраны, перфузионно-вентиляционных несоответствий. В работе [Adult Respiratory..., 2015] также было обнаружено снижение ДСЛ у 25-летних взрослых, родившихся с ЭНМТ и имевших БЛД, по сравнению с контрольной группой, однако после коррекции по гемоглобину и альвеолярному объему различия исчезли. В то же время в группе пациентов с БЛД отмечены более высокие уровни гемоглобина в крови, что, по мнению исследователей, может свидетельствовать о неадекватном газообмене. Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с БЛД в анамнезе отмечено в ряде исследований и характеризуется нарушением вентиляционной адаптации, снижением диффузии во время физической активности. В исследовании [Mitchell et al., 1998] сообщается о снижении толерантности к физической нагрузке и нарушенной диффузии газов во время нагрузки и отдыха у детей в школьном возрасте

с БЛД в анамнезе, по сравнению как со здоровыми, рожденными доношенными, так и рожденными недоношенными, перенесшими РДС сверстниками.

7.3. Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией

Вопрос об отношении БЛД и БА является сложным. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту БА в семейном анамнезе у детей с развившейся БЛД и у детей с тяжелой БЛД. По нашим данным, БА в семейном анамнезе является фактором тяжелого течения БЛД. Н.П. Шабалов (2004) приводит интересное описание одновременного возникновения приступа БА у отца ребенка с обострением БЛД у ребенка. Имеются уникальные данные аутопсии 12-летнего подростка, умершего от астматического статуса, показавшие одновременное наличие признаков БЛД и БА при морфологическом исследовании легких [Cutz, Chiasson, 2008]. Наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА. В Глобальной инициативе по борьбе с бронхиальной астмой (GINA) пересмотра 2018 года недоношенность и малая масса тела при рождении впервые постулируются как факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей.

Однако БЛД, согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей» (2017) и GINA (2018), включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА. Имеются наблюдения, что дети, перенесшие БЛД, подвержены возникновению аллергических заболеваний, в том числе БА, не чаще, чем их здоровые сверстники. Бронхиальная обструкция при БЛД не сопровождается увеличением сывороточного IgE, его повышение в ряде случаев может быть связано с РСВ-инфекцией. У детей школьного возраста и подростков с БЛД в анамнезе отмечены частичный ответ на β_2 -агонисты, свидетельствующий о необратимой бронхиальной обструкции, нормальные значения выдыхаемого оксида азота. Отличается также КТ-семиотика данных заболеваний. Частота БА у детей с БЛД, по данным разных исследований, колеблется от 0 до 51,6 %.

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, факторами риска, ответом на лечение и естественным течением (табл. 7.2).

Т а б л и ц а 7.2

Особенности воспаления при бронхолегочной дисплазии и бронхиальной астме

Параметр	БЛД	БА	Тяжелая БА
Клетки	Нейтрофилы+++ Макрофаги+++ CD8+ Т-лимфоциты	Эозинофилы++ Макрофаги+ CD4+ Т-лимфоциты (Th2)	Нейтрофилы+ Макрофаги CD4+(Th2), CD8+ Т-лимфоциты
Основные медиаторы	IL-8, TNF- α , IL -1 β , IL -6 NO-	Эотаксин, IL -4, -5, -13, NO+++	IL-8, IL -5, IL -13 NO++
Оксидантный стресс	+++	+	+++
Локализация изменений	Периферические дыхательные пути, паренхима легких, легочные сосуды	Проксимальные и периферические дыхательные пути	Проксимальные и периферические дыхательные пути
Последствия	Плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки, фиброз мелких бронхов, разрушение паренхимы, ремоделирование легочных сосудов	Повышенная ранимость эпителия, метаплазия слизистой оболочки, утолщение базальной мембраны, бронхоспазм	Плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки, ремоделирование стенок бронхов
Ответ на лечение	Незначительный ответ на бронхолитики, сниженный, по сравнению с БА, ответ на ИГКС	Выраженный ответ на бронхолитики, хороший ответ на ИГКС	Менее выраженный ответ на бронхолитики, сниженный ответ на ИГКС

Примечание: +, ++, +++ – выраженность изменений легкой, средней и высокой степени соответственно; Th2 – Т-хелперы 2-го типа; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухолей альфа; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Вместе с тем возможно сочетание двух болезней у одного ребенка (коморбидность). Проведенный аспиранткой Д.А. Кравчук (2018) метаанализ четырех работ, посвященных изучению эпидемиологии БА у детей с БЛД за период с 2001 по 2013 год, выявил, что исследованиями охвачено в общей сложности 413 280 пациентов со средним возрастом $4,0 \pm 5,05$ года и показал, что из 15 317 детей с БЛД было 3979 пациентов с БА (25,98 %), тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 397 963 ребенка, из которых БА была обнаружена у 56 487 пациентов (14,19 %). Во всех проанализированных работах получены данные о более высокой частоте БА у детей с БЛД в сравнении с общепопуляционной. Таким образом, риск развития БА у детей с БЛД высокий (ОШ = 2,20; 95%-ный ДИ 1,52–3,19; $p < 0,0001$).

Под нашим наблюдением в г. Москве за период с 2004 по 2017 год находилось 1104 пациента с БЛД, из них у 77 была диагностирована БА, что составило 7 %. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями Международных рекомендаций по БА у детей рабочей группы из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) (2006). Согласно данным критериям, персистирующая БА диагностируется при сочетании бронхиальной обструкции со следующими факторами: клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови; специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до трех лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях; наличии БА у родителей.

Предикторами развития БА у детей с БЛД, по результатам нашего исследования, являются низкая масса тела при рождении, поздняя недоношенность (гестационный возраст 34–36 недель), отягощенный семейный аллергоанамнез по БА, сопутствующие атопический дерматит и аллергический ринит, наличие тяжелой БЛД, эпизоды бронхиальной обструкции в первые три года жизни.

Каждый эпизод бронхиальной обструкции у детей с БЛД на втором и третьем годах жизни увеличивает риск развития БА в 1,6 и в 8,72 раза соответственно.

О развитии БА у детей с БЛД, чаще легкого интермиттирующего течения, свидетельствует возобновление эпизодов бронхиальной обструкции после продолжительной ремиссии БЛД (до шести месяцев), при этом данные эпизоды характеризуются типичными для БА клиническими проявлениями (внезапное возникновение после контакта с аэроаллергенами, провокации ОРЗ с нормальной температурой тела, быстрое купирование бронхолитиками и после прекращения контакта с аллергенами). Лабораторными маркерами БА у детей с БЛД являются наличие (≥ 2 класса) специфических IgE-антител к ингаляционным (98,7 %), реже к пищевым (32,5 %) аллергенам, эозинофилия крови, повышение общего IgE в сыворотке крови, как показали результаты исследования [Кравчук, 2018].

В рамках данного исследования также проводилось определение параметров ФВД методом спирометрии у пациентов старше шести лет с проведением теста на обратимость обструкции дыхательных путей. Сравнительное исследование ФВД проводилось у пациентов с БЛД и БА ($n = 18$) и с БЛД в анамнезе ($n = 29$). При проведении исследования оценивались следующие показатели: ЖЕЛ; ФЖЕЛ, ОФВ₁, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ), МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Показатели ФВД у сформировавшихся и не сформировавшихся БА в дальнейшем детей с БЛД представлены в табл. 7.3.

Сравнивая результаты исходной спирографии у детей обеих групп с нормативными значениями, можно видеть снижение показателей ЖЕЛ и МОС₂₅₋₇₅ у детей с БА и БЛД и снижение показателей ЖЕЛ и МОС₂₅, МОС₅₀ у детей с БЛД без БА, что свидетельствует о нарушении бронхиальной проходимости. У сформировавшихся и не сформировавшихся БА в дальнейшем пациентов с БЛД отмечались статистически значимые различия между параметрами ЖЕЛ. У детей с БА и БЛД, по сравнению с больными БЛД, отмечаются статистически значимые более низкие показатели ЖЕЛ, но более высокие показатели МОС₂₅.

Таблица 7.3

**Исходные показатели ФВД у детей с БА и с БЛД
в сочетании с БА, медиана [ИКР]**

Показатель	Дети с БЛД + БА, <i>n</i> = 18	Дети с БЛД, <i>n</i> = 29	<i>p</i> *
ЖЕЛ, %	73,1 [56,2–84,4]	85,3 [76,9–94,3]	0,0160
ФЖЕЛ, %	88,0 [74,6–102,1]	90,9 [80,2–104,1]	0,6687
ОФВ ₁ , %	83,8 [77,5–99,8]	86,2 [65,0–99,4]	<i>p</i> = 0,6105
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	101,7 [87,9–107,3]	89,7 [82,0–100,3]	0,0657
ПСВ, %	77,9 [68,0–90,4]	85,0 [69,0–104,3]	0,3336
МОС ₂₅ , %	64,4 [53,0–90,6]	49,4 [36,1–64,9]	0,0238
МОС ₅₀ , %	54,7 [38,0–83,5]	57,5 [44,4–73,5]	0,8370
МОС ₇₅ , %	55,8 [39,0–81,3]	67,8 [45,6–86,8]	0,4033

Примечание: * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни); ИКР – интерквартильный размах.

Сравнительная оценка ФВД у пациентов с БА и БЛД осуществлялась в исследовании, проведенном [Nordlund et al., 2017], включавшем 36 детей с БЛД и 30 с БА. Следующие показатели функции легких были статистически значимо ($p < 0,042$) снижены у детей с БЛД по сравнению с детьми с БА: ОФВ₁ (77 и 84 % соответственно), ОФВ₁/ФЖЕЛ (85 и 91 %), МОС₅₀ (61 и 80 %). В нашем исследовании среди указанных показателей у детей с БЛД, по сравнению с детьми с БА, значения ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС₅₀ также были ниже.

Тест на обратимость обструкции бронхов проводился у 15 детей с БА и БЛД и у 26 человек с БЛД. Бронхолитическую пробу считали положительной при приросте ОФВ₁ больше 12 % и/или 200 мл. При проведении пробы с бронходилататором не наблюдалось статистически значимых различий между сформировавшимися и не

сформировавшими БА в дальнейшем детьми с БЛД, (проба была положительной у 60,0 и 57,7 % пациентов из данных групп соответственно). Согласно полученным данным, в диагностике БА у детей с БЛД исследование ФВД с проведением теста на обратимость бронхиальной обструкции имеет ограниченное значение. На фоне терапии БА у детей с БЛД было зарегистрировано уменьшение прироста $ОФВ_1$ при проведении пробы с бронходилататором. Таким образом, при проведении исследования ФВД и пробы с бронходилататором у детей с БЛД необходимо учитывать наличие обструктивных нарушений и обратимой бронхиальной обструкции, независимо от наличия или отсутствия БА. В одном случае у ребенка с БЛД с формированием в исходе заболевания облитерирующего бронхолита и эмфиземы одновременно была диагностирована БА [Трудности дифференциальной диагностики..., 2019].

7.4. Бронхолегочная дисплазия и хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых

Представление о том, что низкий вес при рождении и респираторные проблемы в ранней жизни связаны с формированием и тяжелым течением ХОБЛ в зрелом возрасте сформулировано в конце прошлого века, и за этот период времени накоплено уже достаточно фактов, подтверждающих данную гипотезу. Воспаление имеет важное значение в этиологии и БЛД и ХОБЛ. При БЛД воспаление является результатом ИВЛ, токсического действия кислорода, инфекции и сопровождается увеличением содержания нейтрофилов и макрофагов в легких. Нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация бронхов и легочной ткани характерна для ХОБЛ, сформировавшейся у курильщиков. Инфильтрация воспалительными клетками приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, повышение их уровня доказано как при БЛД, так и при ХОБЛ. Большое значение в формировании ХОБЛ и эмфиземы придается дисбалансу матриксных протеаз и их тканевых ингибиторов. Подобный дисбаланс был также установ-

лен при БЛД. В работе [Evidence..., 2012] обнаружен высокий уровень антиоксидантов в конденсате выдыхаемого воздуха у подростков, родившихся недоношенными и с БЛД в анамнезе, по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о персистирующей воспалительной структурной перестройке в легких. Повреждение легких на стадии развития в результате РДС и БЛД может изменять правильную организацию легочного интерстиция с последствиями в виде нарушения газообмена, «привязки» дыхательных путей к легочной паренхиме, структуры перибронхиальной ткани, поддерживающей просвет бронхов и повышенной чувствительности к различным стимулам. Дефицит эластогенеза, имеющийся при БЛД, может быть фактором, увеличивающим чувствительность к сигаретному дыму и другим патологическим стимулам в поздней жизни.

Во многих исследованиях подчеркивается возможность более тяжелых и быстрых возрастных изменений ФВД у взрослых, имеющих БЛД в детстве. В особенности это касается курящих взрослых с БЛД в анамнезе. L.W. Doyle et al. (2003) опубликовали результаты сравнительного исследования ФВД 44 взрослых (14 курящих и 30 некурящих) с ЭНМТ при рождении, средний возраст которых составлял 20,2 года [Adverse effects..., 2003]. Показатели ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅ у курящих были значительно снижены. Численность лиц, у которых имело место клинически значимое снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ (< 75 %), была гораздо больше у курящих (64 %), по сравнению с некурящими (20 %) ($p < 0,01$). Темпы ухудшения ФВД к 20 годам жизни были выше у курильщиков, что выявлено при сравнении с данными исследования, выполненного этим пациентам в восьмилетнем возрасте. Интересно, что в исследовании [Adult Respiratory..., 2015] была установлена более высокая частота курения во время беременности матерей детей с ЭНМТ и БЛД по сравнению со здоровым контролем (49 и 18 %), а также более высокая частота этой привычки у взрослых, родившихся недоношенными и имевших БЛД (41 и 21 %).

Таким образом, большинство исследований, проведенных для определения исхода БЛД у детей, подростков и взрослых, ус-

тановили длительное сохранение нарушений функции дыхания. Большие опасения вызывает высокая частота бронхиальной гиперреактивности и субнормальные значения ОФВ₁ у молодых взрослых, родившихся недоношенными и имевших БЛД, что создает условия для более быстрого «физиологического» снижения ОФВ₁ в среднем возрасте. Клиническое значение выявленных изменений может состоять в том, что пациенты с БЛД в анамнезе, как и в целом недоношенные, относятся к группе риска раннего формирования ХОБЛ. Необходимы дальнейшие пролонгированные исследования, а также выявление и изучение различных перинатальных и наследственных факторов, предопределяющих исход БЛД. При сборе анамнеза у молодых взрослых пациентов с ХОБЛ необходимо обращать внимание на факт недоношенности и респираторные проблемы в периоде новорожденности. Курящие взрослые с БЛД в анамнезе или родившиеся недоношенными должны подвергаться повторным функциональным исследованиям, чтобы установить, развивается ли у них ХОБЛ быстрее и в более раннем возрасте.

Список литературы к главе 7

1. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р. Полина; пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. С. 395–416.

2. Бронхиальная астма – трудный диагноз в педиатрии / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, А.М. Болибок [и др.] // Клиническая и неотложная педиатрия. Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 2. С. 18–29.

3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.

4. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. 2008. 1. 60–68.

5. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 48 с.

6. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т. 9, № 1. С. 129–134.

7. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская [и др.] // *Пульмонология*. 2002. Т. 12, № 1. С. 15–18.

8. Клиническое течение и структурные изменения в легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е.Ю. Запелова, Ю.Б. Клюкина, Е.В. Бойцова, М.А. Кирбятьева // *Педиатр*. 2016. Т. 7, № 1. С. 50–58.

9. Кравчук Д.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.

10. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль // *Педиатрия*. 2011. Т. 90, № 1. С. 141–150.

11. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых / Е.В. Бойцова, О.Н. Титова, Д.Ю. Овсянников, А.В. Богданова // *Пульмонология*. 2017. Т. 27, № 1. С. 87–96.

12. Трудности дифференциальной диагностики облитерирующего бронхолита и бронхиальной астмы у ребенка с бронхолегочной дисплазией в анамнезе: клиническое наблюдение / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, Ш.А. Гитинов [и др.] // *Трудный пациент*. 2019. Т. 17, № 1–2. С. 51–55.

13. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии / М.А. Карнаушкина, Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, А.Г. Малявин // *Доктор.Ру. Терапия. Клиническая медицина сна*. 2014. № 2 (90). С. 10–16.

14. Шабалов Н.П. Неонатология. М: МЕДпресс-информ, 2004. Т. 1. 608 с.

15. Adult Respiratory Outcomes of Extreme Preterm Birth – A Regional Cohort Study / M. Vollsæter, H.H. Clemm, E. Satrell, G.E. Eide,

O.D. Røksund, T. Markestad, T. Halvorsen // ANNALSATS Articles in Press. Published on 23-January-2015 as 10.1513/AnnalsATS.201406-285OC.

16. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams / L.W. Doyle, A. Olinsky, B. Faber, C. Callanan // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112. P. 565–569.

17. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1 / B. Rijcken, J.P. Schouten, X. Xu, B. Rosner, S.T. Weiss // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995. Vol. 151 (5). P. 1377–1382.

18. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease / H.L. Roiha, C.E. Kuehni, M. Zanolari [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 251–258.

19. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1946–1955.

20. Birth weight 1501g and respiratory health at age / L.W. Doyle, M.M. Cheung, G.W. Ford [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2001. Vol. 84. P. 40–44.

21. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets / J.R. Bourbon, O. Boucherat, J. Boczkowski, B. Crestani // *Trends. Mol. Med.* 2009. Vol. 15 (4). P. 169–179.

22. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence / L.W. Doyle, B. Faber, C. Callanan [et al.] // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. P. 108–113.

23. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study / A. Marcon, I. Cerveri, M. Wjst, J. Antó, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, B. Leynaert, N. Probst-Hensch, C. Svanes, K. Toren, P. Burney, R.J. de Marco // *Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133 (1). P. 104–110.

24. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia / D. Bader, A.D. Ramos, C.D. Lew [et al.] // *J. Pediatr.* 1987. Vol. 110. P. 693–699.

25. Cutz E., Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth // *The New England Journal of Medicine*. 2008. № 358 (7). P. 743.

26. Differences and similarities between bronchopulmonary dysplasia and asthma in schoolchildren / B. Nordlund, A. James, C. Ebersjö [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. 2017. Vol. 52. P. 1179–1186.

27. Doyle L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children in Victoria in 1991–1992 // *Pediatr Pulmonol.* 2006. Vol. 41. P. 570–576.

28. Eber E., Zach M.S. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy) // *Thorax.* 2001. Vol. 56. P. 317–323.

29. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia / P.M. Wong, A.N. Lees, N. French [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. P. 321–328.

30. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term / M. Filippone, G. Bonetto, M. Corradi, A.C. Frigo, E. Baraldi // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40 (5). P. 1253–1259.

31. Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease / S.T. Mieskonen, L.P. Malmberg, M.A. Kari [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* 2002. Vol. 33. P. 347–355.

32. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at 8–11 years of age / P.A. Nixon, L.K. Washburn, M.S. Schechter, T.M. O’Shea // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 150 (4). P. 345–350.

33. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018 [Электронный ресурс]. URL: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf (дата обращения: 05.05.2019).

34. Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008. Vol. 76 (6). P. 437–445.

35. Greenough A., Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts // *Eur. Respir. Mon.* 2006. Vol. 37. P. 217–233.

36. Hilgendorff A., O’Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences // *Front Med.* 2015. Vol. 12 (2). P. 2–10.

37. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era / L.W. Doyle, A.M. Adams, C. Robertson, S. Ranganathan, N.M. Davis, K.J. Lee, J.L. Cheong // *Thorax.* 2016. № 0. P. 1–8.

38. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era // *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84 (4). P. 286–292.

39. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W.H.Jr. Northway, R.B. Moss, K.B. Carlisle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. P. 1793–1799.

40. Longitudinal assessment of lung function in BPD survivors from birth to adulthood: the Padova BPD study / L. Moschino, M. Stocchero, M. Filippone, S. Carraro, E. Baraldi // *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-February-2018 as 10.1164/rccm.201712-2599LE

41. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth / I. Narang, M. Rosenthal, D. Cremonesini [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 178. P. 74–80.

42. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function / J.S. Landry, T. Chan, L. Lands, D. Menzies // *Can. Respir. J.* 2011. Vol. 18 (5). P. 265–270.

43. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation / E. Baraldi, G. Bonetto, F. Zacchello [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005. Vol. 171. P. 68–72.

44. Lung function abnormalities infants developing bronchopulmonary dysplasia / C. May, C. Kennedy, A.D. Milner, G.F. Rafferty [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2011. Vol. 96. P. 1014–1019.

45. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely / E.J. Vrijlandt, J. Gerritsen, H.M. Boezen, R.G. Grevink [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006. Vol. 173. P. 890–896.

46. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm / J. Fawkel, L. Sooky, J. Kirkby, E. Hennessy [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010. Vol. 182. P. 237–245.

47. Mieskonen S., Eronen M., Malmberg L.P. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth // *Acta Paediatr.* 2003. Vol. 92. P. 896–904.

48. Mitchel S.H., Teague W.G. Reduced gas transfer and during and exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998. Vol. 157. P. 1406–1412.

49. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.V. Been, M.J. Lugtenberg, E. Smets, C.P. van Schayck [et al.] // *PLoS Med.* 2014. Vol. 11 (1). P. 1–17.

50. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study / T. Halvorsen, B.T. Skadberg, G.E. Eide [et al.] // *Acta Paediatr.* 2004. Vol. 93. P. 1294–1300.

51. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings / S.J. Howling, W.H.Jr. Northway, D.M. Hansell [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol. 174. P. 1323–1326.

52. Respiratory health in a total very low birthweight / A. McLeod, P. Ross, S. Mitchell [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 1996. Vol. 74. P. 188–194.

53. Respiratory Outcomes in Preterm Infants. From Infancy through Adulthood / Ed. by A.M. Hibbs, M.S. Muhlebach. Springer International Publishing AG, 2017. 235 p.

54. Stocks J., Samatha S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7 (3). P. 161–173.

55. Tepper R.S. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia / R.S. Tepper, W.J. Morgan, K.Cota, L.M. Taussig // *J. Pediatr.* 1986. Vol. 109. P. 1040–1046.

56. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.goldcopd.org/>. (дата обращения: 05.05.2019).

57. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g) / P. Kwinta, G. Lis, M. Klimek, A. Grudzien [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics.* 2013. Vol. 39 (4). P. 1–11.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников)

Бронхолегочная дисплазия является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием среди глубоко недоношенных детей. Несмотря на достижения в области выхаживания новорожденных, которые привели к повышению выживаемости этих детей, значимого снижения частоты БЛД среди выживших недоношенных не отмечается. Особенно трудной группой являются больные с тяжелой БЛД. Тяжелая БЛД определяется как заболевание с потребностью в дополнительном кислороде более 30 % и/или положительном давлении в дыхательных путях в 36 недель постконцептуального возраста.

Прошло 10 лет с момента принятия классификации и последовавшей за ней Национальной научно-практической программы «Бронхолегочная дисплазия» Российского респираторного общества и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. За это время произошли заметные изменения в нашем понимании заболевания, прежде всего улучшились верификация осложнений и последствий БЛД, возможности оценки функции внешнего дыхания и терапевтических вмешательств. Эффективность и безопасность методов лечения оценивают в настоящее время с позиций доказательной медицины. Ее дополняет новая научная концепция «4П-медицины», которая основывается на следующих принципах: предиктивность (выявление предрасположенности к заболеваниям), персонализированность (индивидуализированный подход к пациенту), превентивность (снижение риска заболевания), партнерство (вовлечение пациента в процесс лечения). Это касается и БЛД.

Существуют значительные вариации в практических подходах к ведению детей с БЛД, включая тяжелую форму заболевания. Это может быть связано с отсутствием общепринятых критериев диагностики БЛД в мире, различным течением БЛД у пациентов,

зависимым от возраста и финансирования, ограничением внедрения методов функциональной диагностики заболевания. Персонализированные терапевтические вмешательства при оказании помощи данным пациентам могут недостаточно применяться как на госпитальной этапе, так и после выписки из стационара.

Понимание неоднородности БЛД путем определения наиболее вероятного фенотипа заболевания у пациента, что и детерминирует персонализированный подход к терапии, может явиться основой для лучшей терапевтической стратегии, изменить течение заболевания, минимизировать риск развития осложнений во время лечения в стационаре.

Функциональная диагностика и знание респираторной патофизиологии БЛД, чему посвящена данная монография, могут помочь врачам в верификации фенотипов заболевания и в предикции исходов болезни. Нарушения легочного кровотока и патология сна у детей с БЛД встречаются достаточно часто, что требует учета возможности развития и диагностики при наблюдении за такими пациентами. Проспективные данные об исходах БЛД у детей в дошкольном и школьном возрастах дают возможность прогнозирования течения заболевания и своевременных терапевтических вмешательствах.

Разработка и внедрение методов оценки ФВД у детей раннего и дошкольного возраста с различными заболеваниями органов дыхания идет уже около 40 лет и за этот период опубликовано около 200 работ, посвященных данной проблеме. В совместном официальном заявлении ERS/ATS «An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children» (2007) отмечается, что целый ряд методов осуществим у детей раннего и дошкольного возраста, и их целесообразно использовать для раннего выявления отклонений со стороны легких у детей. Как итог обсуждения проблемы, в 2013 году было опубликовано заявление экспертной группы ATS по оценке ФВД у младенцев и дошкольников. В данном заявлении отдельный раздел был посвящен БЛД, где подчеркивается, что методы оценки ФВД у младенцев осуществимы, существует коммерческое оборудо-

дование, разработаны нормативы и указывается, какую информацию дает при БЛД каждый из методов. То, что некоторые из данных методов пока еще недостаточно широко используются на практике, не означает, что о них не должны быть информированы специалисты, методы должны быть включены в согласительные документы и внедряться в клиническую практику. Все новое нередко воспринимается нами со скепсисом, хотя грань между наукой и практикой в настоящее время стирается.

Установлено, что пациенты с тяжелой БЛД, продемонстрировали три различных фенотипа нарушений ФВД: обструктивный, рестриктивный и смешанный. Обструктивный фенотип был наиболее распространенным и связан с большой массой тела при рождении. Во всех трех фенотипах выявлены подгруппы пациентов, отвечающие на ингаляцию бронхолитических препаратов, а их исходный уровень $ОФВ_{0,5}$ оказался ниже, чем у пациентов без ответа на бронхолитический препарат.

У пациентов с тяжелой БЛД без клинического улучшения в перспективе использование методов оценки состояния респираторной функции и легочного кровотока могло бы помочь в определении фенотипов заболевания, что способствовало бы коррекции текущего лечения. В настоящее время большинство отделений интенсивной терапии не имеют возможностей для оценки функции легких. Однако в перспективе, особенно с появлением новых возможностей оценки ФВД у самых маленьких детей, было бы полезным развивать прикроватное обследование для дифференциации фенотипов БЛД. Наконец, функциональная диагностика дыхательной системы может помочь в оценке эффективности лечения при разработке новых терапевтических подходов у пациентов с тяжелой БЛД.

Таким образом, информация, представленная в монографии, открывает перед нами возможности проведения более точной диагностики у детей с БЛД, назначения индивидуализированного лечения каждому отдельно взятому пациенту и повышения точности принятия решений.

Научное издание

Авторы:

Фурман Евгений Григорьевич,
Овсянников Дмитрий Юрьевич,
Давыдова Ирина Владимировна,
Павлинова Елена Борисовна,
Бойцова Евгения Викторовна,
Кожевниковой Ольга Викторовна
Петрова Наталья Александровна

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И РЕСПИРАТОРНАЯ
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ:
ОТ МЛАДЕНЦЕВ ДО ВЗРОСЛЫХ**

Монография

Под редакцией

Е.Г. Фурмана, Д.Ю. Овсянникова

Редактор и корректор *М.Н. Афанасьева*

Подписано в печать 20.04.2020. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 10,4. Тираж ?? экз. Заказ № 14/2020.

Издательство

Пермского национального исследовательского
политехнического университета.

Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.