Федеральное государственное автономное учреждение

"Научный центр здоровья детей"

Минздрава России

На правах рукописи

Басаргина Елена Юрьевна

Современные методы клинико-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Давыдова Ирина Владимировна

Москва – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 5

ВВЕДЕНИЕ 7

ГЛАВА I. ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 14

1.1. Особенности развития дыхательной функции у недоношенных детей…14

1.2. Представления о формировании и течении бронхолегочной дисплазии на современном этапе…… 18

1.3. Рентгеносемиотика бронхолегочной дисплазии у детей 25

1.4. Возможности оценки функциональных нарушений респираторной системы у недоношенных детей на современном этапе 32

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения..... 41

2.2. Инструментально-лабораторное обследование детей в изучаемых группах 48

2.3. Методы статистической обработки результатов 58

ГЛАВА III. ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, СФОРМИРОВАВШИХ И НЕ СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ ПРИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ 59

3.1. Общая характеристика функциональных нарушений респираторной системы у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией 59

3.2. Сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию. 63

3.3. Возрастная динамика функциональных показателей респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией..... 66

3.4. Сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей с новой и классической формами бронхолегочную дисплазию. 73

3.5. Показатель относительного времени пикового пототка на выдохе (tPTEF%tE) как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимсоти у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией ... 76

ГЛАВА IV. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ 79

4.1.Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от возраста ребенка..... 79

4.2.Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от формы заболевания 91

4.3.Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от применения заместительной терапии сурфактантом при рождении 93

4.4.Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от тяжести заболевания 97

4.5.Корреляционный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания и суммы баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости 100

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 102

ВЫВОДЫ 116

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 118

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ГВ – гестационный возраст

ЗТС – заместительная терапия сурфактантом

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

МАРС – малые аномалии развития сердца

МСКТ – мультислайсовая компьютерная томография

МТ – масса тела

ОАП – открытый артериальный поток

ОГП – органы грудной полости

ОНМТ – очень низкая масса тела

ООО – открытое овальное окно

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПКВ – постконцептуальный возраст

РГК – рентгенограмма грудной клетки

РДС – респираторный дистресс-синдром

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

СРБ – С-реактивный белок

ФВД – функция внешнего дыхания

ФСД – флоуметрия спокойного дыхания

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭХО-КГ – эхокардиография

CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

RR – частота дыхания

RTC – скоростная торакоабдоминальная компрессия

tl/tE – индекс дыхания

tPTEF – абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока

tPTEF%tE – отношение времени между началом выдоха и точкой пикового потока к полному времени выдоха

TV – объем дыхания

TV/Kg – относительный объем дыхания

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Основой дальнейшего снижения перинатальной, неонатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей [5, 12, 26, 55, 108, 116]. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей стали оказывать последствия перинатального поражения в целом и бронхолегочная дисплазия (БЛД) в частности.

Бронхолегочная дисплазия является многофакторным заболеванием. На формирование и течение БЛД влияет много причин, включая гестационный возраст при рождении, методы респираторной поддержки, лекарственную терапию, осложненное течение перинатального периода и т. д. Находясь на стыке неонатологии и пульмонологии, проблема формирования и течения БЛД попадает в сферу интересов специалистов различного профиля [23]. В последние годы варианты течения и клинико-функциональная оценка ее исходов являются одним из значимых направлений в научных исследованиях, как в нашей стране, так и за рубежом [12, 24, 43]. Особенности патологических процессов при формировании БЛД, а также регрессивный характер течения заболевания обусловливают вариабельность этих исходов.

Оценка функциональных параметров респираторной системы в грудном возрасте имеет важное прогностическое значение. По данным зарубежных ретроспективных исследований, некоторые показатели флоуметрии спокойного дыхания (ФСД), полученные у детей первого года жизни, коррелируют с показателями функции внешнего дыхания (ФВД), измеренными у детей в

старшем возрасте [113, 157]. В последние годы в педиатрическую практику внедрена медицинская технология «Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни» — принципиально новый эффективный метод исследования функции внешнего дыхания у пациентов раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем. Неоценимым преимуществом данного метода является тот факт, что он не относится к инвазивным и позволяет проводить исследования в состоянии естественного сна, без медикаментозной седации, что исключает искажение функциональных показателей. Метод позволяет уже на первом году жизни сформировать группы риска по развитию хронической респираторной патологии (рецидивирующий обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма), обеспечить дифференцированный подход к выбору терапии респираторных нарушений и контроль ее эффективности [37].

С момента описания заболевания, помимо клинико – анамнестических данных, существенную роль в диагностике формирования, течения и исходов БЛД играли рентгенологические критерии. В настоящее время существуют большие возможности для обследования детей с БЛД на основе высокотехнологичных методов, внедренных в педиатрическую практику. «Золотым стандартом» в обследовании пациентов с БЛД является мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости (МСКТ ОГП) высокого разрешения, поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует определению характера и объема поражения дыхательных путей [26, 27, 68]. МСКТ ОГП может быть использована рентгенологами, неонатологами и пульмонологами для объективизации диагностики у пациентов с БЛД.

Несмотря на определенные достижения в изучении механизмов возникновения, вариантов течения и формирования исходов БЛД, остается значительный круг вопросов, требующих дальнейшего изучения. Новые

исследования данного контингента больных с помощью современных высокотехнологичных методов могут позволить выработать объективные критерии для прогнозирования течения заболевания.

Цель исследования: определить клиническое и прогностическое значение показателей современного инструментального обследования при различных вариантах течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-анамнестические особенности формирования и течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей на современном этапе.
2. Оценить в динамике клинико-функциональное состояние бронхолегочной системы у детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте до 2 лет с помощью метода флоуметрии спокойного дыхания.
3. Сопоставить возрастную динамику функциональных параметров недоношенных детей первого года жизни, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.
4. Определить динамику рентгенологических изменений бронхолегочной системы у детей с бронхолегочной дисплазией до 2 лет с помощью шкалы балльной оценки степени тяжести течения заболевания по данным мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости.
5. Определить прогностическое значение клинико-анамнестических данных, функциональных и рентгенологических параметров у больных с бронхолегочной дисплазией.

Научная новизна работы

Впервые в России у статистически значимой группы недоношенных детей с БЛД проведена оценка динамики клинико-функционального состояния респираторной системы с помощью современного информативного метода регистрации функции внешнего дыхания - флоуметрии спокойного дыхания.

Впервые при оценке ФВД установлен диагностический маркер бронхообструктивных изменений (tPTEF%tE - относительное время пикового потока на выдохе), регистрируемых вне обострения заболевания у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Впервые проведена сравнительная оценка объемных и временных показателей ФСД у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Впервые проведена оценка динамики рентгенологических изменений бронхолегочной системы недоношенных детей с БЛД при катамнестическом наблюдении в зависимости от возраста ребенка, формы и тяжести течения заболевания, с учетом заместительной терапии сурфактантом (ЗТС) при рождении. Доказано снижение интенсивности фиброзирования легочной ткани у детей с новой формой заболевания на фоне ЗТС на основании балльной оценки степени тяжести БЛД по данным МСКТ ОГП.

Впервые выявлена взаимосвязь функциональных и структурных изменений респираторной системы на основании статистически значимых корреляций суммарной балльной оценки МСКТ ОГП и таких показателей флоуметрии спокойного дыхания, как tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) и tPTEF (абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе).

Практическая значимость работы

На основании результатов диссертационной работы подтверждена эффективность современной этиопатогенетической профилактики формирования БЛД (ЗТС в раннем постнатальном периоде).

Широкое внедрение ФСД в практику отделений новорожденных и пульмонологических стационаров, отделений функциональной диагностики, амбулаторно-поликлинических подразделений может позволить

объективизировать оценку функции внешнего дыхания у детей с БЛД раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем.

Показано, что метод ФСД может использоваться для диагностики бронхообструктивного синдрома и оценки эффективности его лечения у детей с БЛД, параметр tPTEF%tE может рассматриваться как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости у данного контингента больных вне обострения заболевания.

Результаты работы могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения мероприятий по индивидуальной профилактике бронхообструктивных нарушений у недоношенных детей с БЛД, с целью уменьшения тяжести течения заболевания и, в конечном итоге, снижения частоты инвалидизации данного контингента больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Преобладание новой формы БЛД у недоношенных детей, отличающееся более легким течением, чем классическая, в настоящее время связано с широким внедрением современных протоколов выхаживания детей, рожденных преждевременно, и совершенствованием их респираторной поддержки.

2. Недоношенные дети с БЛД в раннем детском возрасте имеют функциональные нарушения дыхательной системы вне обострения заболевания даже в случае отсутствия клинической манифестации бронхообструктивного синдрома. Регрессивное течение БЛД сопровождается уменьшением функциональных нарушений респираторного тракта по мере роста ребенка.

3. Структурные изменения легочной ткани при бронхолегочной дисплазии могут быть объективно оценены с помощью отечественной шкалы суммы баллов МСКТ ОГП. Эти изменения менее выражены у детей, получивших препараты сурфактанта при рождении, сохраняются длительно, даже при

отсутствии клинических проявлений заболевания, и уменьшаются с возрастом за счет роста здоровой легочной ткани.

4. Выраженность функциональных и структурных изменений респираторного тракта у недоношенных детей с БЛД взаимосвязана и зависит от клинико-анамнестических данных и параметров респираторной поддержки, определяющих форму и тяжесть течения заболевания.

5. Прогностически значимыми в определении формы и тяжести течения БЛД у недоношенных детей являются гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении, введение препаратов сурфактанта в раннем неонатальном периоде, длительность респираторной поддержки и длительность дополнительной оксигенации, а также снижение временных показателей флоуметрии спокойного дыхания (tPTEF, сек; tPTEF%tE), и выраженность рентгенологических изменений по данным МСКТ ОГП.

Апробация результатов

Материалы научного исследования доложены и обсуждены на IX, X Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014, 2015), XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015), I Конференции студентов и молодых ученых "Педиатрические чтения" (посвященная памяти великих российских ученых педиатров А.А. Колтыпина - Д.Д. Лебедева - П.А. Пономаревой - Н.С. Кисляк), (Москва, 2015), 7th Europaediatrics (Италия, 2015), IX Междисциплинарной конференции по акушерству и, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденнный» (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение в практику

Полученные результаты диссертационного исследования используются в отделе лучевой диагностики, отделе инструментальной диагностики ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 20 рисунков, 28 таблиц. Библиографический список представлен 158 источниками, из них 72 отечественных и 86 зарубежных авторов.

Глава I.

Возможности клинико - инструментальной оценки течения бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста на современном этапе (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Особенности развития дыхательной функции у недоношенных детей.

В последние годы видна четкая тенденция роста респираторной патологии, занимающей ведущее место в структуре общей детской заболеваемости в Российской Федерации, в том числе у детей раннего возраста. Во многом эта тенденция связана с увеличением частоты рождения недоношенных детей, поскольку недоношенность является одним из ведущих факторов риска по формированию респираторной патологии в раннем возрасте [2, 6, 23, 83]. Патология респираторной системы недоношенных детей является одной из самых актуальных проблем современной неонатологии, что привлекает внимание исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. В результате окончательного перехода Российской Федерации в 2012 г. на новые критерии регистрации новорожденных детей, утвержденные Всемирной Организацией Здравоохранения, увеличилось число детей, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела на 20,5% [61]. Это повлекло за собой увеличение количества недоношенных детей с развитием респираторной патологии в неонатальном периоде [142]. В связи с этим, ранняя диагностика патологических процессов, объективная оценка состояния пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, прогнозирование течения и исходов заболеваний, обоснованный выбор профилактических и лечебных мероприятий приобретает особую актуальность. Данная проблема носит не только медицинский, но и социально - экономический характер, так как рецидивирующие и хронические заболевания дыхательных путей ухудшают качество жизни детей и их родителей, а также наносят ощутимый экономический ущерб [7, 55].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что условия пренатальной жизни ребенка и период раннего детства имеют первостепенное значение для оптимального роста и развития респираторной системы. Закладка и развитие легких, их функционирование являются особенно уязвимыми к ряду воздействий во время гестации и в течение первых лет жизни. Очевидно, значительное число болезней легких у взрослых имеет свое начало во внутриутробной жизни ребенка или раннем детстве. Поддерживая оптимальный рост легкого у еще не рожденного ребенка и у младенца, а также уменьшая частоту инфекций респираторного тракта на первом году жизни ребенка, можно получить снижение числа хронических болезней легких у него в будущем [36].

Становление функции дыхания у недоношенных детей протекает в условиях морфологической и функциональной незрелости респираторного тракта, что определяет склонность к частому развитию патологических процессов в легких [9, 38, 52, 72]. Процесс развития легких происходит в несколько стадий. Закладка бронхолегочных структур начинается с 24-го дня беременности. В эмбриональную стадию формируется бронхиальная трубка. Затем наступает псевдогландулярная стадия (до 16 нед), которая характеризуется формированием бронхиального дерева и легочных сосудов. В следующей стадии – каналикулярной, происходит образование терминальных бронхиол, формирование альвеолкапиллярной мембраны, появление альвеоцитов II порядка к 20-й нед гестации. Терминальная стадия продолжается с 24-й до 36-й недели беременности [18].

К рождению у ребенка уже сформировано 50 млн альвеол. Однако, на этом альвеологенез не заканчивается, так как у взрослого человека насчитывается более 300 млн альвеол. Доказано, что окончательная альвеоляризация наступает только к 18-му месяцу жизни (считая от срочных родов). Альвеолярная стадия обладает некоторым потенциалом даже после окончания основной фазы альвеоляризации, а легочное микрососудистое русло продолжает развитие параллельно с ростом легких ребенка [18].

Чем меньше срок гестации, тем более выражены анатомо-физиологические особенности органов дыхания. Верхние дыхательные пути у недоношенных узкие, диафрагма расположена относительно высоко, выражена податливость грудной клетки, западение грудины, ребра расположены перпендикулярно к грудине. Меньшая воздушность и полнокровие легких недоношенных новорожденных объясняют легкое возникновение в них застойных явлений. Дыхание частое, поверхностное, ослабленное, объем дыхания по сравнению с доношенными детьми снижен. Нередко встречается количественное и качественное несовершенство сурфактантно – альвеолярного комплекса, а также выраженная зависимость нарушений синтеза сурфактанта от внутриутробной гипоксии и нарушений течения гестационного периода. У недоношенных частота дыхания колеблется в пределах от 40-80 дыханий в минуту. У глубоко недоношенных новорожденных нередки остановки дыхания (апноэ) различной продолжительности, чаще возникающие при кормлении (сосании) и максимально выраженные при наличии дыхательных расстройств и перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) [15, 50].

У недоношенных новорожденных наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде является респираторный дистресс-синдром (РДС), обусловленный незрелостью легких и первичным дефицитом сурфактанта, основной функцией которого является снижение поверхностного натяжения альвеол и препятствие их спадению на выдохе [93, 118]. На долю РДС приходится примерно 25% среди всех умерших, а у детей родившихся на 26-28-й неделях гестации, эта цифра достигает 80% [60]. По данным Ставропольского краевого клинического перинатального центра, показатель заболеваемости РДС за период с 2011 по 2012 гг. вырос с 89% до 118,5% (прирост 33,1%) [1].

Собственно сурфактант легких — это комплексное образование, состоящее из фосфолипидов и специфических сурфактантассоциированных белков. Он обладает многими функциями: стимулирует фагоцитоз альвеолярных макрофагов,

стабилизирует альвеолоциты, агрегирует бактерии и вирусы, снижает темпы развития системной воспалительной реакции. Однако, наиважнейшей функцией сурфактанта является предотвращение полного коллапса альвеол в период выдоха, что обусловлено его способностью создавать поверхностное натяжение. Сурфактант начинает синтезироваться внутриутробно с 26-й нед гестации [67]. Однако, полностью система сурфактанта созревает к 35—36-й нед внутриутробного развития. Отсюда, одной из причин дефицита сурфактанта оказывается недоношенность и незрелость систем, обеспечивающих его синтез. Дефицит сурфактанта встречается тем чаще, чем меньше гестационный возраст (ГВ) и масса тела (МТ) при рождении ребенка [17].

Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, формированию ателектазов. Вследствие этого легочный комплаенс, функциональная остаточная емкость, дыхательный объем и жизненная емкость легких снижаются на 25—35%. Возрастает мертвое анатомическое пространство, а также его отношение пространства к легочному объему. Сопротивляемость дыхательных путей при этом остается нормальной. Увеличивается работа дыхания. Возникает внутрилегочное шунтирование с прогрессирующей гипоксемией и, как следствие этого, нарастает гиповентиляция и респираторный ацидоз [67].

Нормализация газового состава крови достигается кислородом вдыхаемого воздуха, а также проведением у ряда больных искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [127, 151, 156]. Проведение ИВЛ у детей с ЭНМТ и ОНМТ основано на концепции минимальной инвазивности, которая в свою очередь является залогом благоприятного исхода при оптимальной эффективности проводимой дыхательной поддержки, включая сурфактантную терапию у недоношенных, и низкой инвалидизации у глубоко недоношенных пациентов. На современном уровне цель респираторной терапии состоит не просто в обеспечении адекватного газообмена, протезировании функции дыхания, но и в минимизации повреждающего воздействия на легкие новорожденного [138, 139]. Концепция минимальной инвазивности основана на двух положениях. Первое –

использование стратегии “защиты легких”, а второе – по возможности быстрый перевод на неинвазивную респираторную терапию [56].

Стратегия «защиты легких» заключается в поддержании альвеол в расправленном, раскрытом состоянии на всем протяжении дыхательной терапии для избежания их коллабирования или ателектотравмы (концепция «открытого легкого»). Второй принцип является дополнением первого, вступает в силу при необходимости проведения ИВЛ и заключается в том, чтобы обеспечивать удовлетворительную вентиляцию безопасным дыхательным объемом во избежание перерастяжения и, как следствие, волюмотравмы альвеол [30].

1.2. Представления о формировании и течении бронхолегочной дисплазии на современном этапе.

Такие тяжелые состояния раннего постнатального периода, как РДС, врожденная пневмония, синдром аспирации околоплодной жидкости и мекония, сопровождаясь выраженной дыхательной недостаточностью, зачастую требуют проведения реанимационных мероприятий у новорожденного, особенного недоношенного ребенка. Почти полвека отделяет нас от того момента, когда впервые состояние, возникающее на фоне болезни гиалиновых мембран, как проявление РДС, и характеризующееся повреждением незрелой легочной ткани под воздействием механической искусственной вентиляции легких и кислорода, было выделено в самостоятельную патологию, названную бронхолегочной дисплазией [128].

Бронхолегочная дисплазия была первоначально описана в декабре 1967 г. W.H. Northway с коллегами в оригинальном исследовании, представлявшем собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей (выжили 13 детей), перенесших РДС и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 часов и более. На основании этих данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового заболевания легких — бронхолегочной дисплазии, развитие которого он связывал

с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80–100% кислорода [128]. До настоящего времени, БЛД считается наиболее распространенной формой хронической патологии легких первого года жизни [73, 79].

Диагностические и классификационные критерии БЛД многократно менялись и получили свое современное отражение на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в г. Екатеринбурге. Согласно принятому определению, БЛД — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии, протекающее с преимущественном поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляющееся зависимостью от кислорода в возрасте 28 и более суток жизни, бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью, с характерными специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и возможным регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [32, 71]. В ряде зарубежных определений, помимо хронического характера заболевания, также подчеркивается его потенциальная обратимость [128].

В соответствии с широко используемыми критериями, предложенными на консенсусной конференции в 2001 г. считается, что недоношенные дети, нуждавшиеся в дополнительном кислороде, по крайней мере, в течение 28 дней, страдают БЛД [116]. В зависимости от необходимости дополнительного кислорода или респираторной поддержки в 36 недель постменструального возраста или при выписке из стационара (что наступит раньше) определяется степень тяжести болезни — легкое, среднетяжелое или тяжелое течение (рис. 1.1).

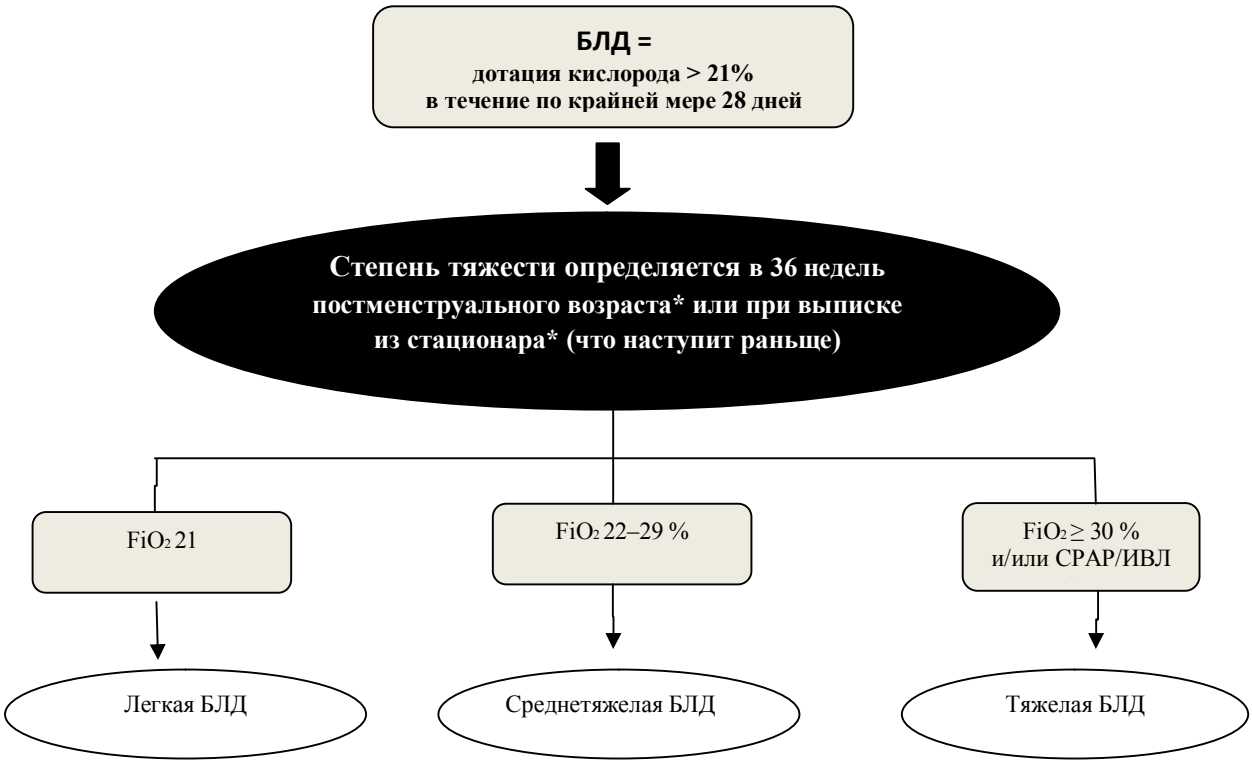


Рисунок 1.1. Определение и классификация БЛД в соответствии с [116]
Терапия кислородом >21 % в 36 недель постменструального возраста или при выписке является не реакцией на какое-либо острое состояние, а представляет постоянную терапию в течение нескольких предшествующих и последующих дней.
**Для детей с ГВ > 32 недель: > 28 дней, но ранее 56 дней постнатального возраста или выписки из стационара (что наступит раньше)*

Частота БЛД широко варьирует в различных неонатальных центрах. Эти вариации объясняются в основном различиями контингента, терапевтических стратегий и принятых определений [155]. В целом, частота БЛД увеличивается с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении [94]. В США БЛД развивается у 40–65 % детей с ГВ < 29 недель [150]. Заболевание редко встречается у недоношенных с ГВ > 32 недель [80, 110].

По данным отечественных исследований, в неонатальном центре Российской Детской Клинической Больницы (г. Уфа) в 2006—2012 годах, несмотря на увеличение доли маловесных детей с 14,7% в 2006 году до 20,5% в 2011 году и 29,2% в 2012 году, частота формирования БЛД у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, находившихся на

ИВЛ или получивших другую респираторную терапию в неонатальном периоде, снизилась с 31% в 2006 году до 21,4% в 2011 году и 14,3% в 2012 году [46]. По результатам выхаживания в Отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Научного центра акушерства и гинекологии имени Кулакова В.И. в 2013 г, БЛД средней степени тяжести встречалась у детей < 1000 гр - 12%, < 1500 гр – 5,6%. Тяжелая форма БЛД в этом центре встречалась не чаще 1 раза в год, что может быть связано с применением в крупных федеральных центрах самых современных технологий респираторной поддержки и выхаживания недоношенных детей [31]. Показатель заболеваемости БЛД у детей в Санкт – Петербурге и Ленинградской области составил 0,13% (в исследование было включено 3024 ребенка) [19**].**

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД (4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2 - 2,6% в грудном возрасте) [33, 40, 77, 130, 132, 153**].** Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие формирования легочного сердца и дыхательная недостаточность на фоне РСВ - бронхиолита [44]. По данным ретроспективного анализа патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в Забайкальском крае, в период с 2007 по 2010 годы морфологическая картина легочной ткани у детей с БЛД чаще всего представляла собой мозаичный пневмосклероз (19,2%), со стенозом и облитерацией просвета бронхиол (26,9%), распространенные рассеянные ателектазы легких (65,3%). В легочной ткани наблюдались рыхлые и плотные гиалиновые мембраны (30,7%), плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия трахеи, бронхов (8 %), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека (61,5%), прикорневой фиброз легких (40%), периваскулярный и перибронхиальный пневмофиброз (48%), очаги эмфиземы в прикорневых зонах в 26,9% случаях [48, 131].

Зарубежные и отечественные авторы указывают, что БЛД является мультифакторным заболеванием [10, 12, 13, 16, 80, 106]. В основе формирования

БЛД лежит воздействие воспалительных факторов, нарушение механизмов регуляции протеолиза, токсическое влияние кислорода на морфологически незрелые легкие недоношенного ребенка, что приводит к нарушению процесса роста альвеол [9, 109, 143, 145]. В результате повреждаются все структурные компоненты респираторного тракта. Происходит некроз эпителия дыхательных путей, интерстициальное воспаление и отек приводят к развитию перибронхиального фиброза. Нарушается распределение газа в легких, происходит развитие ателектазов и эмфиземы. В конечном итоге происходит снижение дыхательного объема, увеличение частоты и работы дыхания, гипоксемия и гиперкапния. В зависимости от степени выраженности морфологических изменений формируется легочная гипертензия и легочной сердце [18, 25, 28, 43].

Накопленный опыт изучения БЛД, полученные данные о формировании, течении и исходах заболевания позволили предложить для клинического использования рабочую классификацию бронхолегочной дисплазии у детей (табл. 1.1) [39, 74].

Таблица 1.1.

Рабочая классификация бронхолегочной дисплазии у детей

Стадия болезни	Острая, подострая, хроническая
Клиническая форма	Классическая, «новая»
Степень тяжести	Легкая, среднетяжелая, тяжелая
Фазы болезни	Ремиссия, обострение
Осложнения	Хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия, остеопороз, анемия.

На фоне совершенствования реанимационной тактики ведения недоношенных новорожденных с РДС, способствующей выхаживанию детей с низкой и экстримально низкой массой тела при рождении, и применения заместительной терапии сурфактантом (ЗТС) в раннем постнатальном периоде у таких больных, течение болезни претерпело существенные изменения, позволившие выделить «новую» форму БЛД, которая развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, не обязательно находившихся на «жестких» режимах вентиляции или вообще на ИВЛ, в том числе после применения сурфактанта [76].

Если в основе классической («старой») БЛД лежит повреждение незрелых легких кислородом и давлением с развитием воспалительной реакции, фиброза и эмфиземы, то в патогенезе постсурфактантной («новой») БЛД на первый план выходит нарушение роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, уменьшение проявлений пневмофиброза, что связано с воздействием повреждающих факторов на легочные структуры начальных этапов альвеоляризации, а у глубоконедоношенных детей – саккулярной стадии развития легких [78]. В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в саккулах (мешочках). Дети с «новой» БЛД рождаются до начала этого процесса.

В отличие от классической БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при новой, "постсурфактантной" БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, при этом фиброз выражен минимально [29, 70]. В 2009 году заболевание включено в национальную классификацию болезней органов дыхания у детей [32].

Профилактика формирования БЛД в настоящее время должна начинаться антенатально с применением любых воздействий, приводящих к пролонгации беременности и увеличению срока гестации на момент рождения ребенка, включая назначение прогестерона при угрозе преждевременных родов [79, 134]. Эффективность антенатального назначения стероидов с целью профилактики РДС у плода и антибиотиков для лечения хорионамнионита у

женщины являются спорными, хотя наличие хорионамнионита у матери является фактором риска формирования БЛД у ребенка [75, 96]. Наиболее перспективным направлением профилактики БЛД в настоящее время является совершенствование методов респираторной поддержки у недоношенных детей с РДС [5, 53]. Оптимальным алгоритмом на современном этапе признается возможно более ранняя экстубация (или отсутствие ИВЛ) с переходом на подачу кислорода через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) в сочетании с профилактическим введением сурфактанта [51, 58, 76, 79, 93, 97, 107, 108, 120, 133, 136]. ЗТС у недоношенного ребенка с РДС в раннем постнатальном периоде можно отнести к патогенетически значимому воздействию, приводящему к предотвращению или к уменьшению тяжести течения БЛД [140, 158].

Диагноз «Бронхолегочная дисплазия» правомочен до трехлетнего возраста, далее он трансформируется в другую респираторную патологию. В более старшем возрасте БЛД указывают лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе [32]. В возрасте до 28 суток жизни диагноз «БЛД» не может быть установлен, в эти сроки правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска» [14, 69].

Катамнестическое наблюдение свидетельствует о следующих вариантах исходов при БЛД [44]: клиническое выздоровление, хронический бронхит, интерстициальный пневмонит грудного ребенка, эмфизема легких, облитерирующий бронхиолит, рецидивирующий бронхит [8, 23, 59, 85].

Находясь на стыке неонатологии и пульмонологии, проблема формирования и течения БЛД попадает в сферу интересов специалистов различного профиля. В последние годы варианты течения и клинико-функциональная оценка ее исходов являются одним из значимых направлений в научных исследованиях, как в нашей стране, так и за рубежом.

1.3. Рентгеносемиотика бронхолегочной дисплазии у детей.

Рентгенологические критерии являются важнейшими в диагностике БЛД. Результаты обзорной рентгенографии грудной клетки (РГК) позволяют врачу сориентироваться при первичной постановке диагноза данного заболевания. Однако, в настоящее время, существуют большие возможности для обследования детей с БЛД на основе высокотехнологичных методов, включая генетические. «Золотым стандартом» в рентгенологическом обследовании пациентов с БЛД на наш взгляд является мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости высокого разрешения, поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует определению характера и объема поражения дыхательных путей [26, 27, 144]. МСКТ органов грудной полости может быть использована рентгенологами, неонатологами и пульмонологами для объективизации диагностики на этапах формирования, течения и исхода заболевания.

С момента описания заболевания, помимо клинико-анамнестических данных, существенную роль в диагностике формирования, течения и исходов БЛД играли рентгенологические критерии [82, 95, 117]. Уже в процессе формирования патологического процесса лежащего в основе БЛД, отмечаются характерные рентгенологические изменения, сопоставимые с морфологическими данными секционного материала (табл. 1.2).

Таблица 1.2.

Стадии формирования бронхолегочной дисплазии [128]

Стадия	Возраст	Морфология	Рентгенографические изменения
I	2-3 день	СДР, острое повреждение легкого	Нодозноретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4-10 день	Экссудативный бронхиолит,	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени

III	10-20 день	Пролиферативный бронхиолит	Мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), мигрирующие
IV	21-28 день	Облитерирующий бронхиолит, фиброз	Эмфизема, линейные уплотнения, чередующиеся с зонами

На сегодняшний день установлено, что формирование патологических изменений бронхолегочной системы, характерных для БЛД, завершается к 28 дню жизни и имеет типичную рентгенологическую симптоматику [11, 73, 95]. Возможность широкого применения обзорной РГК, выполнимой даже в условиях реанимации, а также простота балльной оценки рентгенограммы, позволили в течение долгого времени рассматривать эту шкалу и ее модификации [11] как основу рентгенодиагностики БЛД. Не утратила эта шкала свою актуальность и до настоящего времени. Максимальная оценка каждого рентгенографического признака по данной шкале составляет 2 балла, максимальная сумма баллов равна 10 и соответствует тяжелому течению БЛД.

Альтернативные способы количественной оценки тяжести течения БЛД по рентгенологическим признакам не нашли широкого применения в связи с рядом недостатков, основным из которых является недостаточная информативность [63, 98]. К высокочувствительным и высокоспецифичным МСКТ-признакам БЛД можно отнести неравномерность пневматизации, утолщение стенок бронхов и наличие плевральных спаек [68]. Так, Tonson la Tour A. и соав. (2013г) на основании МСКТ – исследования выявили наиболее частое поражение легочной ткани в виде утолщения стенок бронхов, с последующим линейным (89,5%) и субплевральным (89,5%) уплотнением легочной ткани. Области сниженной прозрачности были найдены в 68,4%. Буллы/эмфизема и бронхоэктазы были менее частыми описанными элементами (26,3% и 21,1%, соответственно). Распространенность участков пониженной прозрачности достоверно коррелировала с тяжестью течения БЛД ($p = 0,03$), что являлось наиболее значимым признаком в прогнозировании течения БЛД [154]. Это исследование

демонстрирует потенциальную полезность оценки КТ грудной клетки для оценки степени тяжести БЛД.

Высокоспецифичными МСКТ – признаками БЛД, реже регистрируемыми, либо вообще не определяемыми на обзорных РГК, являются признаки различных морфологических вариантов эмфиземы легких, бронхоэктазы, центрилобулярные уплотнения, изменения сосудов (их деформация и расширение, повышение соотношения сегментарная артерия/бронх более 1), междольковая инфильтрация, плевральные изменения [42]. По данным МСКТ-исследования 41 недоношенного ребенка Mahut B. и соавт. (2007 г.) были установлены достоверные корреляции между наиболее распространенными изменениями – участками повышенной прозрачности (88%), линейными (95%) и субплевральными (63%) уплотнениями на МСКТ и длительностью ИВЛ, а также кислородозависимостью ($r=0,366$, $p<0,02$) у больных БЛД [123].

Для объективной интерпретации компьютерных томограмм у детей с БЛД также были предложены оценочные шкалы. Первая попытка количественной оценки рентгенологических изменений при БЛД по данным КТ была предпринята в 1998 году у 22 недоношенных детей 1-37 месяцев жизни. Основными признаками, вошедшими в оценочную шкалу, являлись гипераэрация, линейные уплотнения, треугольные субплевральные уплотнения, бронхососудистые изменения [119, 56]. O. Masayaki и соавт. (2008г) на основании КТ – исследования 42 недоношенных с БЛД предложили шкалу, оценивающую в 3-балльной градации 3 основных признака: гиперинфляцию, эмфизему, фиброз / интерстициальные изменения. КТ – показатели коррелировали с клиническим статусом в 36 нед постконцептуального возраста (ПКВ) ($r=0,367$), продолжительностью кислородотерапии ($r=0,537$), а также с потребностью в кислородотерапии в домашних условиях [124].

Корейскими рентгенологами Shin SM и соавт. (2013) была разработана новая скрининговая система МСКТ на основе количественной оценки рентгенологических признаков БЛД, включающих гипераэрацию (от 0 до 16

баллов) и паренхиматозные изменения (линейные поражения, сегментарный ателектаз, консолидации и архитектоника легочного рисунка) от 0 до 16 баллов. Для количественной оценки рентгенологических признаков БЛД, суммировали указанные изменения в сегментах обоих легких. Были оценены 42 недоношенных ребенка с ОНМТ по балльной оценке от 0 до 36. Балльная оценка гипераэрации, показала лучшее соотношение (r = 0,738, p <0,001) с клиническими признаками тяжести течения БЛД, чем оценка паренхимы легочной ткани (r = 0,523, p <0,001) [141].

Норвежскими рентгенологами у 72 недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении, из которых 56 сформировали БЛД, по данным КТ проведена балльная оценка рентгенологических изменений по 14 параметрам, включавшим признаки эмфиземы, пневмофиброза (линейные и субплевральные треугольные уплотнения), сосудистые и перибронхиальные изменения. Было выявлено статистически незначимое повышение суммы баллов у детей с БЛД, сохраняющееся при наблюдении в катамнезе [77].

Противоположные результаты в виде регресса КТ – признаков заболевания по мере увеличения возраста детей с БЛД, что согласуется с представлениями о регрессе патологических изменений, установлены в 2010 г. при использовании запатентованной инновационной отечественной шкалы рентгенологической оценки степени тяжести БЛД [57], разработанной на основании рентгенологического обследования 140 пациентов в возрасте от 1 мес до 7 лет (табл.1.3). Наиболее выраженные изменения на компьютерных томограммах с максимальным количеством баллов отмечались у больных с исходом в хронический бронхит (10 баллов) и облитерирующий бронхиолит (9,6 балла), причем изменения со стороны сердечно-сосудистой системы определялись у последних, являясь отражением нарушения легочного кровотока у таких больных [23].

Пять наиболее характерных рентгенологических признака БЛД, оценивали от 0 до 3 баллов, причем оценка в 0 баллов означала отсутствие

признака. Баллы суммируют: при сумме баллов от 1 до 5 диагностируют лёгкое течение, при сумме баллов от 6 до 10 - среднетяжёлое течение, а от 11 до 15 баллов - тяжёлое течение бронхолегочной дисплазии.

Таблица 1.3.

Рентгенографическая шкала балльной оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии по данным мультислайсовой компьютерной томографии [57]

Признаки	Баллы		
	0-1	2	3
Степень пневматизацией легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям лёгких	Обеднён, не деформирован	Обеднён, умеренно деформирован, интерстиций подчёркнут	Резко обеднён на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы, бронхоэктазы
Распространённость пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объёмного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно - сосудистые изменения: лёгочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная лёгочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, лёгочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Лёгкое 1 - 5 баллов	Среднетяжёлое 6-10 баллов	Тяжёлое 11-15 баллов

Уменьшение суммы баллов происходило в основном за счет снижения гиперинфляции и распространенности фиброзных проявлений. Вместе с тем было показано, что рентгенологические изменения при проведении МСКТ в той или иной степени остаются у всех больных с БЛД до 2-летнего возраста и далее, независимо от степени тяжести заболевания [23, 49].

Федеральными клиническими рекомендациями обозначена необходимость проведения МСКТ органов грудной полости детям с БЛД, кратность исследования возрастает при задержке клинического выздоровления, подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита в исходе БЛД, проведении дифференциальной диагностики с врожденными пороками развития бронхолегочной системы, при повторных пневмотораксах [15, 41, 77].

Учитывая стойкость рентгенографических изменений у данной категории больных, возможность их идентификации и оценки даже в исходе заболевания, применение рентгенологических критериев при постановке диагноза и оценке тяжести течения БЛД обязательно [21]. Рентгенологические критерии оценки степени тяжести течения БЛД являются обязательными, особенно при катамнестическом наблюдении таких детей. Данные, получаемые с помощью методов лучевой диагностики, дают возможность проследить течение заболевания с объективных позиций. Причем, внедрение такого современного метода исследования, как компьютерная томография существенно повышает информативность и объективность такой диагностики (рис. 1.2).

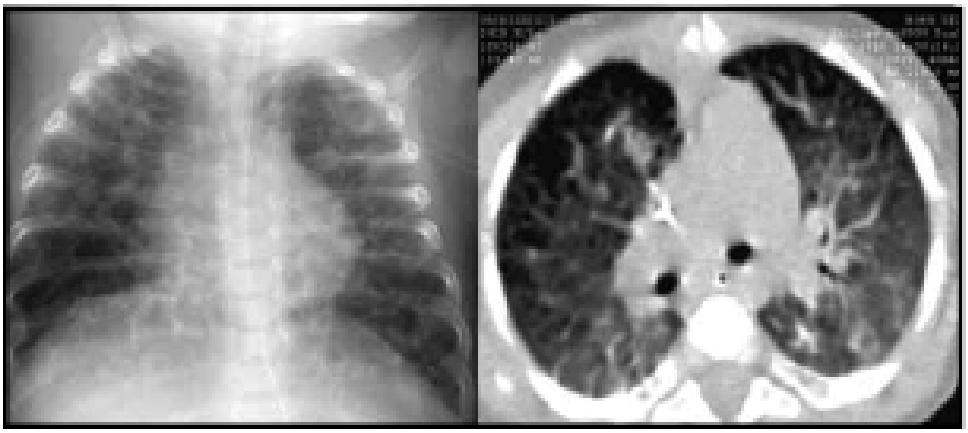


Рисунок 1.2. Рентгенограмма грудной клетки и срез МСКТ ОГП ребенка с БЛД тяжелого течения

Другие методы визуализации применяют у больных БЛД значительно реже. Магнитно-резонансная томография в диагностике БЛД практически не используется в связи с большей информативность результатов МСКТ ОГП [88].

На современном этапе подход к оценке степени тяжести БЛД, не учитывающий РГ-изменения, является неполным и требует соответствующей корректировки. Балльная оценка тяжести течения БЛД, включающая изменения, выявляемые на обзорных рентгенограммах грудной клетки, находит широкое применение на любом этапе медицинской помощи [34, 47].

1.4. Возможности оценки функциональных нарушений респираторной системы у недоношенных детей на современном этапе.

Оценка функциональных параметров респираторной системы в грудном возрасте имеет важное прогностическое значение. Арсенал объективных методов для мониторинга и оценки нарушений ФВД у детей первого года жизни крайне ограничен. Объективным способом диагностики функциональных нарушений респираторной системы при БЛД является регистрация параметров ФВД [104, 126]. Если у детей школьного возраста и у взрослых оценка функционального состояния респираторной системы в динамике выполняется с помощью спирометрии, то у детей раннего возраста до недавнего времени не существовало достоверных и неинвазивных способов его оценки [66]. Отсутствие сотрудничества маленького ребенка с исследователем являлось значимым препятствием для проведения функциональных тестов. Медикаментозная седация не рекомендована в подобных ситуациях в связи с ее влиянием на дыхательный центр, а также на тонус гладких мышц респираторного тракта, что искажает результаты исследования [129, 137].

Следует отметить, что попытки исследования функции внешнего дыхания у новорожденных и грудных детей предпринимались неоднократно. Классическими методами оценки объема легких считаются бодиплетизмография и метод вымывания инертных газов, широко использовавшиеся в последние десятилетия в педиатрической практике [81]. Так, в одном из исследований зарубежных ученых с помощью бодиплетизмографии сравнивалась функция внешнего дыхания в двух группах детей до 3 месяцев жизни. Основную группу составили 79 детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, сопровождающимися одышкой, в группу сравнения вошли здоровые дети, сопоставимые по возрасту с пациентами основной группы. В исследовании было выявлено значительное снижение параметра tPTEF%tE у детей с патологией респираторной системы по сравнению со здоровыми детьми. При этом, по мере взросления не наблюдалось нормализации значения данного параметра и оставался риск обострения заболевания с признаками дыхательной недостаточности вплоть до 3-летнего возраста [91]. В другом исследовании было выявлено, что у детей с БЛД в анамнезе даже в 10-летнем возрасте сохраняются изменения параметров ФВД. Оказалось, что при проведении нагрузочных тестов, резервные возможности респираторной системы у этих детей используются на 93%, тогда как у детей, не имевших респираторных проблем в анамнезе, функциональные возможности использовались только на 59% [115]. Однако, при применении этих методик у детей раннего возраста необходимо назначение седативных препаратов, влияющих на параметры исследования и снижающих их достоверность.

Другим распространенным методом исследования ФВД в раннем детском возрасте является скоростная торакоабдоминальная компрессия (RTC). Основным измеряемым показателем в этом случае является максимальный форсированный поток при выдохе, который очень вариабелен из-за значительного различия объема легких в конце каждого вдоха у маленького ребенка, что приводит к низкой воспроизводимости показателей [99, 102, 122, 152]. Все чаще в детской

практике используют метод RTC с расширенным объемом. Он более чувствителен к ранним изменениям легких, но требует дополнительного введения газа в легкие [92, 100, 101, 125]. При исследовании методом торакоабдоминальной компрессии у детей с БЛД выявляется снижение показателей внешнего дыхания в сравнении со здоровыми детьми [135].

Широко используются методики окклюзионных проб [86, 105]. Они просты в применении, не требуют много времени и могут проводиться как у свободно дышащих, так и у находящихся на искусственной вентиляции новорожденных [103]. Однако, показатели сопротивления и податливости лёгких зависят от объёма лёгких во время измерений. Кроме того, расчётные показатели не позволяют оценить вклад различных компонентов (паренхимы лёгких и проводящих путей) в механику дыхательного акта. К наиболее распространенным методикам окклюзионных проб относятся низкочастотная техника форсированных осцилляций с сопротивлением на вдохе, метод передачи сопротивления и метод прерывания потока [90, 111, 112].

Наибольшее количество данных по функциональному состоянию респираторной системы у маленьких детей основано на результатах бронхофонографии, широко применяемой в отечественной педиатрической практике в последнее время [54, 64, 65]. Критерием диагностики нарушений бронхиальной проходимости при исследовании функции внешнего дыхания методом бронхофонографии являются увеличение «акустической» работы дыхания, регистрация звуковых колебаний в высокочастотном диапазоне (5-20 Гц), увеличение амплитуды волн дыхательного паттерна [45, 62]. Однако, данный метод является недостаточно достоверным, поскольку плач, кашель и беспокойное поведение ребенка во время исследования могут искажать показатели, затрудняя получение воспроизводимых результатов.

Настоящим прорывом в определении функционального состояния респираторной системы у пациентов с БЛД стало внедрение в педиатрическую

практику принципиально нового метода исследования ФВД у пациентов раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем, медицинской технологии «Флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни» (Tidal breathing analyses) [4, 121, 148]. Данный метод рекомендован Европейским Респираторным Обществом (ERS) и Американским Торакальным Обществом (ATS) для детей раннего возраста [122, 149**].** Неоценимым преимуществом данного метода является тот факт, что он не относится к инвазивным и позволяет проводить исследования в состоянии естественного сна, без медикаментозной седации, что исключает искажение функциональных показателей. У детей раннего возраста с хрипами неясной этиологии, стридорозным дыханием и апноэ данный метод является фактически скрининговым и может быть использован у детей с БЛД как метод объективной оценки ФВД на любом этапе заболевания [113, 157].

По данным зарубежных ретроспективных исследований, некоторые показатели флоуметрии спокойного дыхания, полученные у детей первого года жизни, коррелируют с показателями ФВД, измеренными у детей в старшем возрасте [37, 84]. Метод позволяет уже на первом году жизни сформулировать функциональный диагноз, сформировать группы риска по развитию хронической респираторной патологии (БЛД, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма), оценить наличие и характер дыхательных расстройств, обеспечить дифференцированный подход к выбору терапии диагностированных респираторных нарушений и контроль эффективности восстановительного лечения детей первого года жизни как в стационаре, так и в амбулаторных условиях [3, 37].

Возможность проведения функциональных исследований дыхательной системы на первом году жизни особенно важна для недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом в неонатальном периоде, получавших длительную респираторную поддержку и сформировавших БЛД. Объективная оценка ФВД у детей с БЛД играет существенную роль при определении степени

выраженности бронхообструктивного синдрома и коррекции терапии у таких больных в зависимости от фазы заболевания [35, 89]. С этой целью пациентам с БЛД целесообразно проведение сравнительного исследования ФВД - до и после ингаляционного введения глюкокортикоида или бронхолитика [37, 56].

Метод позволяет [3]:

- в динамике оценить функциональное состояние бронхолегочной системы у недоношенных детей, в том числе рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела;

- определить изменения показателей ФВД у детей с БЛД в любой фазе заболевания и оценить эффективность ингаляционной терапии у данной категории больных;

- установить нарушения проходимости на уровне периферических бронхов у детей первого года жизни с кожной формой аллергии;

- проводить дифференциальную диагностику типа стридора в зависимости от вида нарушения проходимости дыхательных путей (инспираторный, экспираторный, двухфазный).

Показания к использованию метода: Недоношенность; Бронхолегочные заболевания (БЛД, муковисцидоз, врожденные пороки развития дыхательной системы); Отягощенный анамнез (длительная искусственная вентиляция легких в неонатальном периоде, длительная кислородотерапия, внутриутробная пневмония в анамнезе); Аллергические заболевания. Синдром шумного дыхания; Апноэ [37].

Противопоказания к использованию метода

Относительные: острый ринит (исследование откладывается на срок не менее 1 нед от момента выздоровления); риноконъюнктивальный синдром; инородное тело в верхних дыхательных путях (ВДП); атрезия хоан и другие пороки развития ВДП; расщелина твердого неба и другие пороки развития челюстно-лицевой области.

Абсолютные: не установлены.

Цели проведения флоуметрии спокойного дыхания [37, 148]:

– оценка основных показателей дыхания (объем и частота дыхания, минутная вентиляция);

– исследование регуляции дыхания;

– предварительное исследование перед инвазивными легочными тестами (измерение легочных объемов и механики легких);

– скрининг и предварительная оценка степени дыхательной недостаточности в комбинации с мониторингом газов (CO2, O2, NO) в выдыхаемом воздухе, а также мониторингом сатурации (SpO2);

– косвенная оценка механики воздушных путей.

Флоуметрию спокойного дыхания проводят детям в состоянии естественного сна с использованием педиатрического модуля «BabyBodyS» в составе программно-аппаратного комплекса «MasterScreen» [37]. Ребенок во сне дышит через респираторную маску, которую подключают к пневмотахографу (рис. 1.3). Производится регистрация параметров дыхательного паттерна, параллельно проводится пульсоксиметрия портативным пульсоксиметром.



Рисунок 1.3. Ребенок во время исследования на педиатрическом столе «BabyBodyS». Между маской и лицом ребенка — слой медицинского герметика

Паттерн дыхания — совокупность параметров, характеризующих объемно-временные отношения дыхательного акта. Респираторный паттерн при произвольном дыхании направлен на обеспечение требуемой альвеолярной вентиляции при наиболее экономичном режиме деятельности респираторных мышц [37, 56].

Всем недоношенным детям, детям с хроническими бронхолегочными заболеваниями рекомендуется проведение флоуметрии спокойного дыхания в динамике не реже 1 раза/3 мес на протяжении первого года жизни. Ввиду того, что биомеханические условия дыхания даже в покое постоянно меняются, происходят его периодические осцилляции. Учитывая лабильность дыхательного паттерна, достоверными следует считать те данные, которые получены в результате многократно повторенных исследований у конкретного пациента и их полной стабилизации в условиях, по возможности исключающих влияние посторонних факторов [37]**.**

В совокупности с клиническими симптомами бронхообструктивного синдрома параметры флоуметрии могут служить объективными критериями диагностики и оценки эффективности лечения БЛД [22, 24].

Комплексная клинико-инструментальная оценка течения БЛД может помочь в курировании больных с целью улучшения их качества жизни. Дальнейшее изучение этой проблемы представляется перспективным как в диагностическом, так и в терапевтическом аспектах. Широкое внедрение флоуметрии спокойного дыхания в педиатрическую практику позволило бы существенно улучшить оказание медицинской помощи пациентам с бронхолегочной дисплазией.

В изучении формирования, течения и отдаленных последствий бронхолегочной дисплазии в настоящее время отмечены существенные достижения. Пациенты с БЛД - заболеванием с регрессивным течением и возможностью благоприятного исхода – нуждаются в индивидуальном подходе на всех этапах выхаживания и восстановительного лечения, что может способствовать существенному улучшению респираторной функции по мере роста ребенка. Существует потребность в проведении тщательного анализа состояния функции внешнего дыхания и структурных изменений легочной ткани у этих пациентов с помощью современных высокотехнологичных методов, а также в сопоставлении функциональных и структурных нарушений респираторного тракта при БЛД, что является основанием необходимости изучения данных параметров в настоящем исследовании. Анализ этих данных мог бы позволить прогнозировать тяжесть течения бронхолегочного процесса и формирования различных вариантов исхода бронхолегочной дисплазии к 3 годам жизни ребенка.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН А.А. Баранов) в отделе новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья (руководитель – д.м.н, И.В. Давыдова), в отделении восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией (руководитель – к.м.н. Е.П. Зимина), отдел лучевой диагностики (руководитель – к.м.н. А.В. Аникин), отдел инструментальной диагностики (руководитель – к.м.н.О.В. Кожевникова).

Для решения поставленных в работе задач проводились:

1. Анализ анамнестических и клинических данных наблюдаемых больных и ретроспективный анализ медицинской документации. Сбор и анализ демографических данных (пол, возраст), акушерско-гинекологического анамнеза матерей, анамнеза жизни детей (гестационный возраст, масса тела при рождении, оценка по шкале APGAR, длительность ИВЛ и кислородозависимости, сопутствующая патология, эпизоды бронхиальной обструкции в анамнезе), анамнез данного заболевания. Инструментально-лабораторное обследование детей.

2. Проведение мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости и флоуметрии спокойного дыхания детям раннего возраста с бронхолегочной дисплазией в динамике.

3. Катамнестическое наблюдение детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией до 2 лет.

4. Методы математической статистики и корреляционного анализа.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

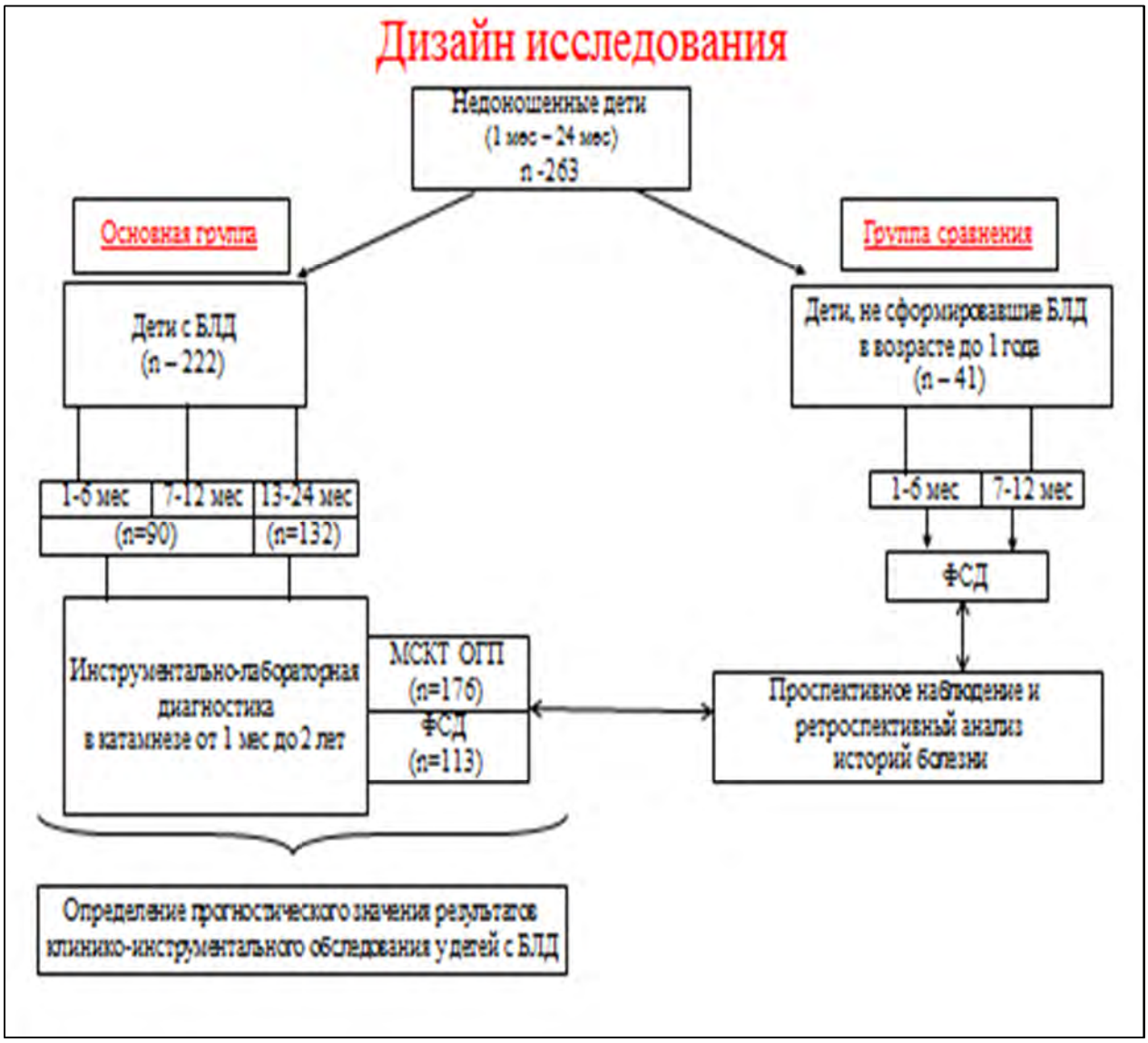


Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения.

Анализ анамнестических данных недоношенных детей с БЛД проводился ретроспективно. В соответствии с целью и задачами работы в исследование были включены результаты оценки медицинской документации (105 историй болезни) и проспективного клинического наблюдения за 117 недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 до 24 месяцев. Всего обследовано 222 недоношенных ребенка с бронхолегочной дисплазией, из них 133 наблюдались в динамике от 2 до 6 раз, в том числе на этапе реабилитации.

Критерии включения в исследование:

1. Гестационный возраст при рождении менее 37 недель.
2. Бронхолегочная дисплазия недоношенных.
3. Инструментальное обследование вне обострения бронхолегочного процесса.

Критерии исключения из исследования:

1. Бронхолегочная дисплазия доношенных.
2. Врожденные пороки развития бронхолегочной системы.
3. Обострение бронхолегочной дисплазии недоношенных.
4. Острая патология носоглотки.
5. Врожденный стридор.

В основной группе детей с БЛД (n=222) преобладали мальчики (n=131), что подтверждает факт более высокой бронхолегочной заболеваемости у лиц мужского пола [12, 75, 87]. По гестационному возрасту при рождении дети распределены следующим образом: до 28 недель 6 дней – 121 ребенок (53,2%), от 29 недель 0 дней до 32 недель 6 дней – 78 детей (35,1%), от 33 недель 0 дней до 36 недель 6 дней – 26 (11,7%). Масса тела детей при рождении колебалась от 480 г до 2950 г (1240 ± 500,71), дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении преобладали 176 (79,3%), 134 (62,9%) ребенка родились оперативным путем. ЗТС в родильном доме получили 157 (73,7 %) детей.

Новая форма БЛД верифицирована у 125 детей (56,3%), классическая форма – у 97 детей (43,7%). Верификация формы заболевания проводилась по классификации болезней органов дыхания у детей [32].

По тяжести течения заболевания дети с бронхолегочной дисплазией распределились следующим образом: легкое течение – у 50 детей (22,5%); среднетяжелое течение – у 136 детей (61,3%); тяжелое течение – у 36 детей (16,2%). Оценка степени тяжести проводилась по критериям Международного Консенсуса 2001г [116]. Краткая характеристика группы указана в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Антропометрическая и демографическая характеристика детей основной группы (n=222)

Пол	
Мальчики	131 (59%)
Девочки	91 (41%)
Гестационный возраст	
Глубоконедоношенные дети (до 28 нед 6 дн)	118 (53,2%)
Глубоконедоношенные дети (от 29 нед 0 дн. до 32 нед 6 дн)	78 (35,1%)
Недоношенные дети (от 33 нед 0 дн до 36 нед 6 дн)	26 (11,7%)
Масса тела при рождении	
Дети с экстремально низкой массой тела при рождении (≤1000 г)	93 (42,7%)
Дети с очень низкой массой тела при рождении (от 1001 до 1500 г)	81 (36,9%)
Дети с низкой массой тела при рождении (от 1501 до 2000 г)	27 (12,2%)
Дети с массой тела при рождении ≥ 2001 г	18 (8,2%)
Форма БЛД	
Классическая	97 (43,7 %)
Новая	125 (56,3 %)
Степень тяжести	
Легкая	50 (22,5 %)

Среднетяжелая	136 (61,3 %)
Тяжелая	36 (16,2 %)
Респираторная поддержка	
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	от 28 до 510
ИВЛ + CPAP (сут)	от 1 до 135
ЗТС	
Получили препарат сурфактанта при рождении	157 (70,7%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	56 (25,2%)
Нет данных	9 (4,1%)

В основной группе пациентов искусственная вентиляция легких применялась у 89,6%, в среднем длительность респираторной поддержки (ИВЛ, ИВЛ + CPAP) составила 29,52 суток, с максимумом до 135 суток. Кислородная зависимость у детей сохранялась с максимальным сроком до 510 суток жизни, в среднем – 65,95. По шкале APGAR на первой минуте после рождения 137 (64,9%) детей имели оценку от 1 до 5 баллов, остальные - 6 баллов и более, средний балл составил - 4,89 (± 1,45). К 5-й минуте после рождения 56 детей имели оценку по шкале APGAR 5 баллов и ниже, средний бал составил – 6,08 (± 1,51). Оценка по шкале APGAR после рождения проведена только у 95 % больных в связи с тем, что детям в крайне тяжелом состоянии непосредственно после рождения начинались реанимационные мероприятия, включавшие перевод на аппаратное дыхание в первую минуту жизни на фоне нарастания дыхательной недостаточности.

В группу сравнения вошел 41 недоношенный ребенок без БЛД первого года жизни с гестационным возрастом 26-36 недель, сопоставимый по гестационному возрасту, массе тела при рождении с детьми основной группы (n=90). Пациенты группы сравнения не получили респираторную поддержку при рождении или имели кратковременную ИВЛ, кислородная зависимость была менее 28 дней, без сформирования бронхолегочной дисплазии. Краткая характеристика группы указана в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Антропометрическая и демографическая характеристика группы сравнения (недоношенные дети, не сформировавшие бронхолегочную дисплазию)

Пол	
Мальчики	22 (53,7%)
Девочки	19 (46,3%)
Гестационный возраст	
Глубоконедоношенные дети (до 28 нед 6 дн)	28 (68,3%)
Глубоконедоношенные дети (от 29 нед 0 дн. до 32 нед 6 дн)	11 (26,8%)
Недоношенные дети (от 33 нед 0 дн до 36 нед 6 дн)	2 (4,9%)
Масса тела при рождении	
Дети с экстремально низкой массой тела при рождении (≤1000 г)	2 (4,9%)
Дети с очень низкой массой тела при рождении (от 1001 - 1500 г)	8 (19,5%)

Дети с низкой массой тела при рождении (от 1501 - 2000 г)	9 (21,9%)
Дети с массой тела при рождении ≥ 2001 г	22 (53,7%)
Респираторная поддержка	
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	от 1 до 27 (n=24)
ИВЛ + CPAP (сут)	от 1 до 20 (n=24)
Не проводилось	n=17

По шкале APGAR на первой минуте после рождения 8 (23,7%) детей имели оценку от 1 до 5 баллов, остальные - 6 баллов и более, средний балл составил – 6,39 (± 1,28). К 5-й минуте после рождения 3 (7,9%) ребенка имели оценку по шкале APGAR 5 баллов и ниже, средний бал составил 7,39 (± 1,1).

При анализе медицинской документации (выписки из истории болезней, амбулаторные карты больных) выявлено, что в соматическом статусе матерей недоношенных детей с БЛД преобладали заболевания сердечно - сосудистой системы (артериальная гипо-/гипертензия, врожденный порок сердца, вегето - сосудистая дистония), эндокринные заболевания (эутиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузно-токсический зоб) и заболевания ЛОР – органов (хронический тонзиллит/ фарингит/ гайморит, аденоидит). Также отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит/ холецистит/ панкреатит, язвенная болезнь желудка и 12 - перстной кишки), легких (хронический бронхит, в том числе на фоне хронической никотиновой интоксикации). 60,5% матерей имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: аборты - 40,2%, самопроизвольные выкидыши – 23,6%, привычное невынашивание –16,6%. У 13,8% женщин отмечалось первичное и вторичное бесплодие в анамнезе. Количество беременностей у матерей варьировало от 1 до

13. Встречались следующие осложнения течения беременности: угроза прерывания на разных сроках гестации – 61,3%, ОРВИ во время беременности – 26,9%, гестоз в 13,4%, преждевременная отслойка плаценты в 16%. Многоплодная беременность отмечена у 20,7%. В 30 случаях (13,6%) беременность наступила в результате применения экстракорпоральных методов оплодотворения. Особенности течения родов: 88 (39,6%) детей родились в результате самостоятельных родов, 134 (60,4%) ребенка родились оперативным путем (Кесаревым сечением).

БЛД занимает важное место в структуре последствий перинатальной патологии, сочетаясь, как правило, с поражением ЦНС, опорно-двигательного аппарата, почек, сердца, органа зрения и др. Основная причина инвалидизации у детей с БЛД чаще всего связана не только с нарушением респираторной функции, но и с сопутствующей неврологической патологией. На основании наблюдения за пациентами БЛД, выявлено различное сочетание перинатальной патологии, ее последствий, а также формирующейся хронической патологии. У 88,9% детей основной группы и 100% детей группы сравнения зарегистрированы различные варианты последствий перинатального поражения центральной нервной системы с риском формирования того или иного варианта стойкого неврологического дефицита. На первом году жизни детям основной группы диагноз органического поражения ЦНС был поставлен в 11,1 % случаев, детского церебрального паралича в 7,7%, симптоматической эпилепсии в 6,8%.

Почти 28,6 % детей основной группы и 25% детей группы сравнения имели выраженную задержку физического развития – ниже 10-го перцентиля по отношению к ПКВ при оценке по центильным таблицам для массы тела и роста ВОЗ.

Ортопедическая патология была установлена у 27,4% детей основной группы и 6,8% детей группы сравнения. Патология органа зрения (ретинопатия недоношенных различной степени тяжести, ангиопатия сетчатки, косоглазие) определена у 88,3% детей основной группы и 38,7% детей группы сравнения.

Распределение последствий перинатальной патологии в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Структура сопутствующих заболеваний у детей основной группы и группы сравнения

Сопутствующая патология	Частота сопутствующей патологии, %	
	Основная группа (n = 222)	Группа сравнения (n = 41)
Последствия перинатального поражения ЦНС	88,9	100
Органическое поражение ЦНС	11,1	-
Детский церебральный паралич	7,7	-
Симптоматическая эпилепсия	6,8	-
Спастическая диплегия	3,4	-
Тимомегалия	24,8	2,3
Гидроцефальный синдром	23	18
Гипотрофия, задержка физического развития	28,6	25
Задержка психомоторного развития, нарушения когнитивного развития	74,3	70,4
Морфофункциональная незрелость	15,4	36,4
Врожденная дисплазия тазобедренных суставов	7,7	-
Вальгусные/варусные стопы	19,7	6,38
Ретинопатия недоношенных	66,1	14,6
Ангиопатия сетчатки	22,2	36,4
Косоглазие	13,7	2,3
МАРС (ООО, ОАП, фальшорда, трабекула)	37,6	54,5
ВПС	20,5	9,1
Тугоухость	6,8	9,1

Рахит	61,5	84,1
Анемия	36,8	40,9
Атопический дерматит	6	9,1

Все пациенты с БЛД недоношенных, включенные в основную группу, находились в ремиссии заболевания. В первом полугодии жизни 80% из них получали базисную терапию будесонидом в дозе 500 мкг/сут, во втором полугодии жизни доля пациентов, нуждавшихся в плановой ингаляционной терапии, снижалась до 34 %, и только 5 % детей основной группы получали плановые ингаляции будесонида на втором году жизни. Ингаляции бронходилататоров вне обострения заболевания детям не проводились.

Осложненное течение БЛД отмечалось у 17 % больных с тяжелым течением заболевания. Наиболее грозным осложнением являлась легочная артериальная гипертензия вторичного характера на фоне хронического бронхолегочного процесса с перегрузкой малого круга кровообращения. В нашем исследовании, по данным ЭХО-КГ, это осложнение встречалось у 14 % больных основной группы.

2.2. Инструментально-лабораторное обследование детей в изучаемых группах.

Все дети, включенные в исследование, получили комплексное клинико-лабораторное обследование в условиях дневного стационара, включавшее в себя сбор и анализ анамнестических данных, антропометрию, соматический осмотр пациентов, аускультацию и перкуссию, оценку неврологического статуса. Проводилось мониторирование частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, эхокардиография. Ежедневный осмотр ребенка проводился с момента поступления до выписки ребенка или его перевода в другое медицинское учреждение. На амбулаторном этапе наблюдения осмотр детей до 1

года проводился с кратностью 1 раз в 3-4 месяца, при необходимости – чаще. Осмотр пульмонологом проводился 1 раз в 6 месяцев.

Лабораторные методы: всем наблюдаемым детям проводилось комплексное обследование, включающее в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение общего белка, мочевины, калия, натрия, кальция и магния), иммуноферментный анализ крови (определение IgG, IgM, IgA, СРБ), мониторинг кислотно-основного состояния крови.

Инструментальные методы: ультразвуковые обследования (головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, тазобедренных суставов), эхокардиография по стандартной методике с измерением давления в легочной артерии по трикуспидальной регургитации. Объективная оценка состояния респираторной системы пациентов с БЛД проводилась с помощь современных высокотехнологичных методов – флоуметрии спокойного дыхания (ФСД) и мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости (МСКТ ОГП). Дети обследованы в динамике (1 - 4 раз) во время плановых госпитализаций без признаков обострения бронхолегочного процесса в течение первых 2 лет жизни. С учетом исследований, проведенных в динамике детям основной группы, общее число МСКТ ОГП и ФСД исследований составило 222 и 156, соответственно.

Сравнительный анализ параметров МСКТ ОГП и ФСД проводился в катамнезе у детей с БЛД первых 2 лет жизни. Наибольшее число исследований приходится на первый год жизни, что обусловлено необходимостью высокотехнологичного обследования в наиболее тяжелый период заболевания. Для оценки полученных данных дети основной группы были распределены по возрасту на момент исследования на 3 подгруппы (табл. 2.4). В дальнейшем, в тексте и таблицах собственных данных будет использована данная нумерация.

Таблица 2.4.

Распределение детей на подгруппы по возрасту на момент проведения исследования

Подгруппы детей (номер)	Возрастной интервал
1.	1 месяц 0 дней – 5 месяцев 29 дней
2.	6 месяцев 0 дней – 11 месяцев 29 дней
3.	12 месяцев 0 дней – 24 месяца 0 дней

Распределение проведенных исследований у детей основной группы в зависимости от возраста пациента указано в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Распределение проведенных исследований у детей основной группы в зависимости от возраста пациента

Возрастные подгруппы	Пол	МСКТ исследования (кол-во)	ФСД исследования (кол-во)	КТ и ФСД проведены в одном временном интервале
1	М Ж всего	56 39 95	22 18 40	29
2	М Ж всего	52 29 81	42 24 66	36
3	М Ж всего	28 18 46	30 20 50	16
Итого	М Ж Всего	136 86 222	94 62 156	81

Наибольшее число исследований приходится на первый год жизни, что обусловлено необходимостью высокотехнологичного обследования в наиболее

тяжелый период заболевания. Характеристика детей основной группы на момент проведения исследований представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6.

Характеристика детей основной группы на момент проведения исследований

Возрастные подгруппы		Форма БЛД	Степень тяжести	ЗТС
1	МСКТ	Классическая – 46 Новая – 49	Легкая – 15 Средняя – 62 Тяжелая - 18	Да – 63 Нет – 29 Нет данных - 3
	ФСД	Классическая – 16 Новая – 24	Легкая – 11 Средняя – 29	Да – 39 Нет данных– 9
2	МСКТ	Классическая – 39 Новая – 42	Легкая – 11 Средняя – 53 Тяжелая – 17	Да – 58 Нет – 22 Нет данных - 1
	ФСД	Классическая – 26 Новая – 40	Легкая – 20 Средняя – 40 Тяжелая - 6	Да – 52 Нет – 12 Нет данных - 2
3	МСКТ	Классическая – 24 Новая – 22	Легкая – 3 Средняя – 31 Тяжелая – 12	Да – 33 Нет – 10 Нет данных - 3
	ФСД	Классическая – 23 Новая – 27	Легкая – 8 Средняя –37 Тяжелая - 5	Да – 37 Нет – 9 Нет данных - 4

В работе использовано 2 высокотехнологичных метода диагностики. Для уточнения локализации и характера поражения легких у детей с БЛД применялся современный метод визуализации - мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральном компьютерном томографе «Aquilion» фирмы TOSHIBA. При этом были соблюдены следующие физико-технические условия для спирального сканирования: напряжение - 100 кV, экспозиция - 120 mAs, скорость сканирования - 10 мм/с. Часть исследований проводилось на аппарате на мультиспиральном томографе «Ligyt Speed 16» фирмы General Electric (США). При проведении сканирования соблюдались следующие физико-технические

условия: напряжение 100 кВт, экспозиция (один срез) 120 мАс, скорость сканирования 10 мм/с.

Всего методом МСКТ обследовано 176 больных с БЛД в возрасте от 1 месяца до 24 месяцев, из них в катамнезе – 41 больной. Контрольные МСКТ проводились у больных с БЛД по строгим показаниям с интервалом в 6-24 месяцев с момента первого исследования [15]. Медикаментозная седация использовалась только тогда, когда у больного параллельно проводилось дополнительное исследование, где применение седации было обязательным условием. При необходимости в некоторых случаях были ретроспективно проанализированы МСКТ грудной клетки, выполненные в других лечебных учреждениях.

По данным МСКТ проводилась балльная оценка рентгенологических изменений с применением запатентованной в 2010 г. инновационной отечественной шкалы рентгенологической оценки степени тяжести БЛД (патент № 2401066), где легкое течение БЛД соответствует 1-5 баллам, среднетяжелое 6-10 баллам, тяжелое 11-15 баллам.

Существенная роль в работе отведена методу флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна с использованием педиатрического стола «BabyBodyS» в составе программно – аппаратного комплекса «MasterScreen» компании JEAGER (США) и CareFusion Germany 234 GmbH (Германия). Прибор полностью удовлетворяет современные требования к оборудованию для оценки легочных тестов у детей раннего возраста.

Исследования проводились в периоде ремиссии заболевания, 1-3 раза в динамике у детей с БЛД в возрасте до 2 лет. Детям из основной группы (n=113) было выполнено 156 ФСД – исследований, детям из группы сравнения (n=41) - 44 исследования. В первом полугодии было проведено 40 исследований, во втором - 66, на втором году жизни - 50. Пациенты с острыми респираторными заболеваниями, дети, имеющие ЛОР – патологию врожденного генеза, дети с

тахипноэ (частота дыхания более 60 циклов/мин) и/или поверхностным дыханием на момент проведения флоуметрии были исключены из исследования.

При проведении исследования соблюдались следующие технические требования [37]:

1. Общее «мертвое» пространство аппарата не должно превышать 1 мл/кг массы тела (1,5–2 мл/кг для коротких исследований).

2. Общее сопротивление аппарата не должно превышать:

- ✓ 1,2 кПа/л/с (до 50 мл/с у недоношенных новорожденных);
- ✓ 0,7 кПа/л/с (до 100 мл/с у доношенных новорожденных);
- ✓ 0,5 кПа/л/с (до 300 мл/с у грудных детей и детей раннего возраста).

3. Частота дискретизации сигнала — не менее 100 Гц (для получения параметров петли «поток–объем» — 200 Гц).

4. Прогрев пневмотахографа должен быть полностью завершен до начала исследования.

5. Необходима коррекция параметров вентиляции легких — BTPS (проводится до исследования перед калибровкой с использованием автоматических анализаторов давления, температуры, влажности).

6. Требуется калибровка пневмотахографа с помощью специального калибровочного насоса объемом 100 мл перед началом исследования (не реже 1 раза в день).

7. Подбор жесткой силиконовой маски оптимального размера:

- ✓ размер 0 — масса тела 2–4 кг, «мертвое» пространство маски — 10 мл (эффективный объем — 5 мл);
- ✓ размер 1 — масса тела 4–6 кг, «мертвое» пространство маски — 20 мл (эффективный объем — 10 мл);
- ✓ размер 2 — масса тела 6–12 кг, «мертвое» пространство маски — 30 мл (эффективный объем — 15 мл).

8. В начале исследования (первые 20–30 дыхательных циклов) осуществляется проверка утечки воздуха из-под маски (дрейф петли «поток – объем»).

Принципиальная схема педиатрического стола «BabyBodyS» с младенческим пневмотахографом представлена на рисунке 2.1.

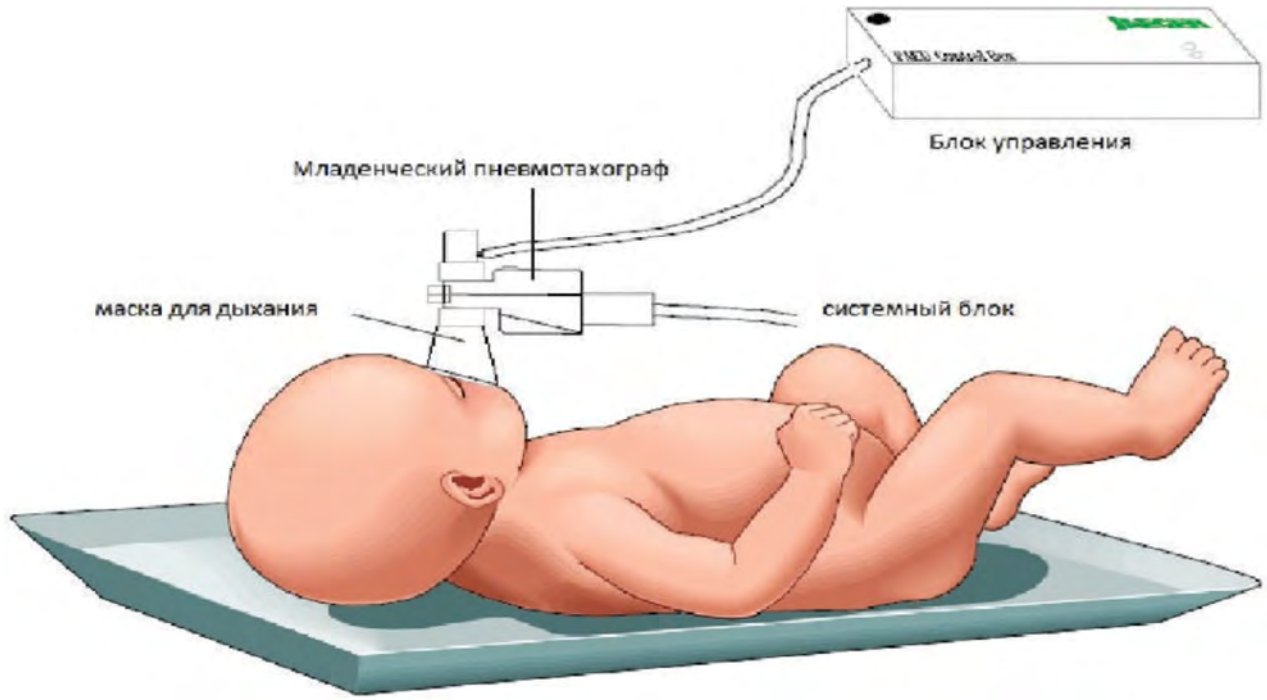


Рисунок 2.2. Принципиальная схема педиатрического стола «BabyBodyS» с младенческим пневмотахографом и положение ребенок во время исследования

При помощи респираторной маски подключенной к пневмотахографу, производится регистрация дыхательного паттерна, измеряется скорость вдыхаемого и выдыхаемого воздуха (рис. 2.2). Во время исследования на экране монитора отображаются величины потока и объема воздуха, а также кривые «поток–объем». После каждого вдоха происходит автоматическая оценка параметров флоуметрии (табл. 2.7) и их представление в виде диаграммы (рис. 2.3).

Таблица 2.7.

Основные показатели, характеризующие дыхательный паттерн, использованные в работе

Название	Англ. аббревиатура

Объем дыхания, мл	TV
Относительный объем дыхания, мл/кг = дыхательный объем (мл) / масса (кг)	TV/Kg
Частота дыхания в мин	RR
Отношение времени вдоха-выдоха (индекс дыхания)	tl/tE
Абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока, с	tPTEF
Отношение времени между началом выдоха и точкой пикового потока к полному времени выдоха (относительное время пикового потока на выдохе; в%)	tPTEF%tE

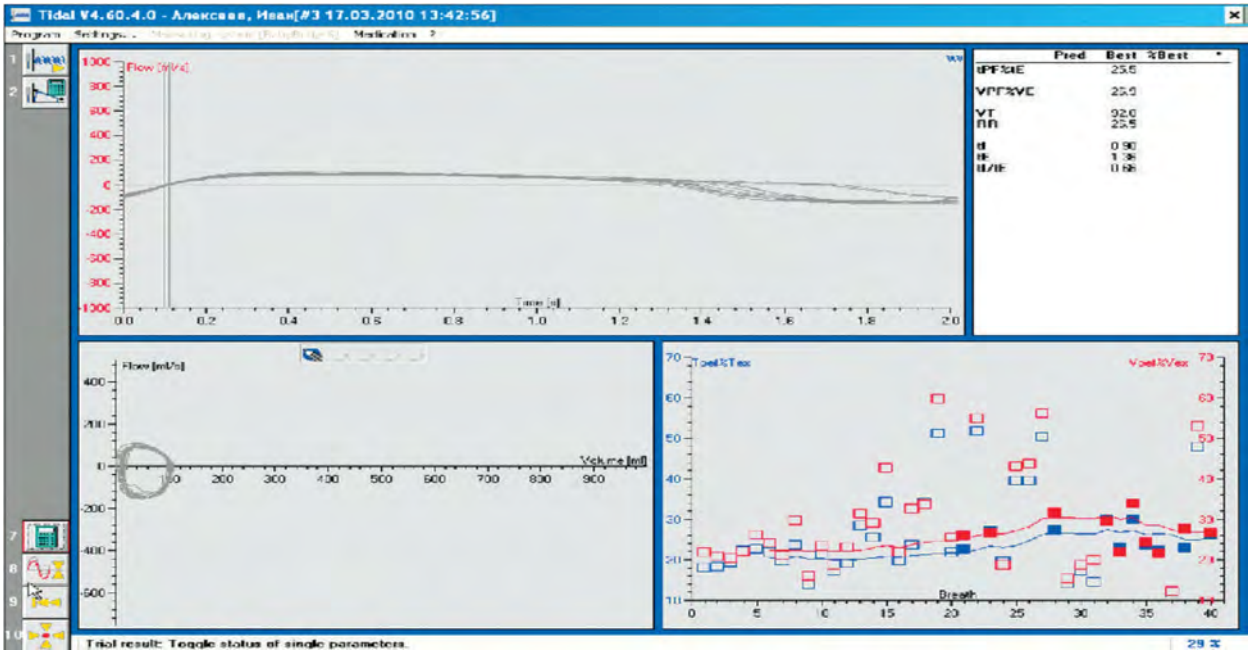


Рисунок 2.3. Интерфейс программы записи и анализа спокойного дыхания, включающий 4 окна: кривая «поток–время», петля «поток–объем», усредненные результаты по каждому тесту, тренды показателя tPTEF%tE

Поскольку форма кривых «поток–объем» дыхания и, соответственно, расчетные параметры высоковариабельны, после завершения исследования производят усреднение показателей по нескольким кривым. Выбирают средние, наиболее достоверные величины (обычно 10–20) в каждом тесте. Для составления показательной кривой «поток–объем» все достоверные кривые усредняют по времени, раздельно для вдоха и выдоха. Усредненные спирограммы и

усредненные показатели петель «поток–объем» отображают в завершающей фазе анализа (рис. 2.4).

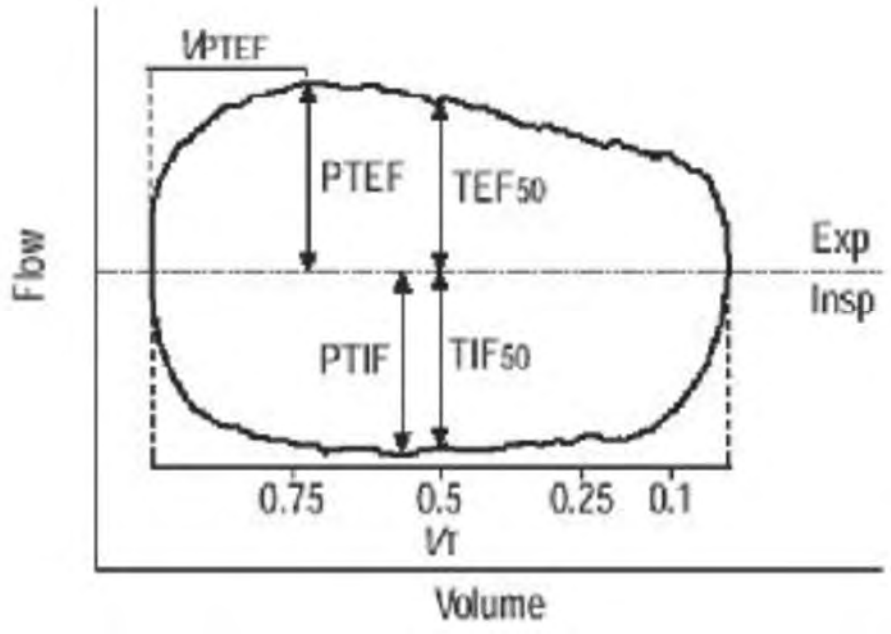


Рисунок 2.4. График петли «поток–объем» с демонстрацией измеряемых параметров у здорового ребенка. Эллиптическая форма петли соответствует энергетически наиболее выгодному дыхательному паттерну. Примечание. flow – поток; volume – объем.

При необходимости проводят до 5 тестов подряд для одного пациента, при этом максимальное число дыхательных циклов в каждом тесте составляет 50–60.

Стандартизация состояний пациента:

1. Исследование проводилось преимущественно во время первого дневного сна. При необходимости за 1–1,5 ч до начала исследования выполнялся туалет носовой полости. При этом общая подготовка к исследованию проводилась аналогично подготовке к электроэнцефалографии во время дневного сна (с депривацией сна).

2. Острый ринит являлся относительным противопоказанием к проведению флоуметрии. Исследование откладывалось на срок не менее 1 недели от момента выздоровления.

3. Выбор конкретной кривой «поток–объем» для дальнейшего анализа и интерпретации происходил с учетом вариабельности временных и объемных показателей. Необходима оценка не менее 3 последовательных тестов из 10–20 дыхательных циклов с выбором лучшей попытки по минимальному стандартному отклонению ключевых показателей. Показатели вариабельности по объему дыхания (CVvt) не превышали 10%, а по относительному времени пикового потока на выдохе (SD tPTEF%tE) — 5%.

4. Оценка глубины сна:

a) визуальный анализ кривой «поток–время» (рис. 2.5);

b) внешние признаки стадии быстрого сна (быстрые движения глаз, частые подергивания, нерегулярные экскурсии грудной и брюшной стенки).

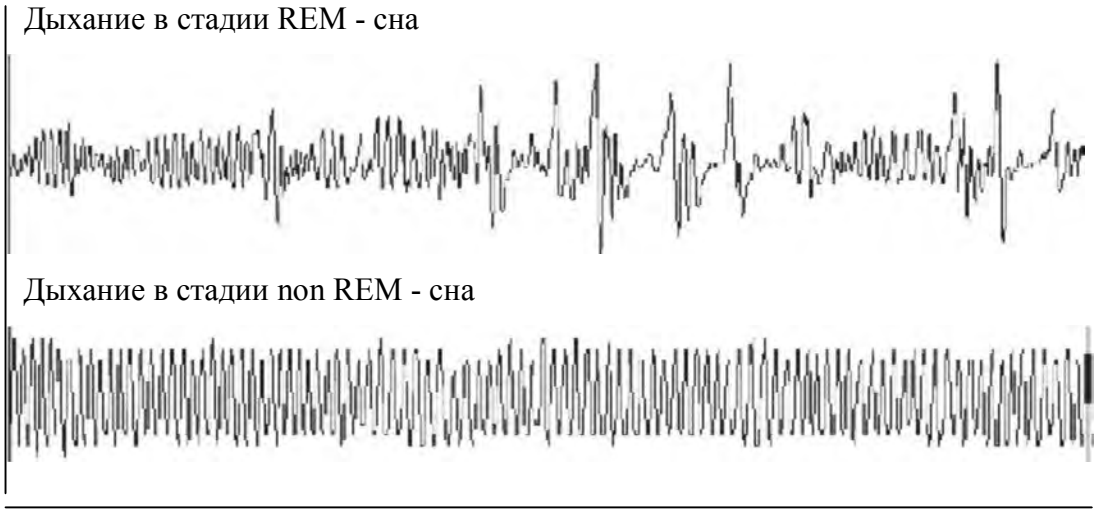


Рисунок 2.5. Кривая «поток–время» спокойного дыхания во время естественного сна. Вверху — нерегулярное дыхание в стадии быстрого сна (REM-сна), внизу — регулярное дыхание в стадии медленного сна (non REM-сна).

При наличии клинических признаков стадии быстрого сна исследование продолжают до получения теста с более спокойным дыханием по показателям вариабельности (но не более 7 тестов подряд) или производят повторное исследование в другой день.

В настоящее время не существует общепризнанных референтных значений параметров флоуметрии спокойного дыхания у детей раннего возраста, особенно у недоношенных детей. Наиболее достоверными можно считать результаты

полученные для доношенных детей первого года жизни европейскими исследователями [146], которые представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8.

Рекомендуемые основные показатели флоуметрии спокойного дыхания у доношенных детей без респираторной патологии

Показатели	Ед. изм.	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
TV/Kg	Мл/кг	8,7 – 9,3	8,6 – 10	8,3 – 10,6	8,3 – 10,6
RR	Мин	31 - 44	31 - 39	23 - 37	26 - 31
tl/tE	с	2,13 – 1,33	1,38	1,38	1,38
tPTEF%tE	с	0,29	0,26 – 0,29	0,26 – 0,29	0,26 – 0,29

2.3. Методы статистической обработки результатов:

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS 16 (SPSS Inc., США). Количественные переменные описывались числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод - критерий Манна-Уитни. При анализе двух связанных выборок, использовался непараметрический метод - Уилкоксона. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Пирсона (r). Корреляционная связь при коэффициенте корреляции от 0 до ± 0, 299 расценивалась как слабая, от ± 0,3 до ± 0,699 – средняя, от ±0,7 до ± 1 – сильная. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$.

Глава III.
Функция внешнего дыхания у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию при катамнестическом наблюдении.

3.1. Общая характеристика функциональных нарушений респираторной системы у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Флоуметрия спокойного дыхания (ФСД) на сегодняшний день является единственным неинвазивным методом определения функционального состояния респираторной системы в раннем детском возрасте. Неоспоримым преимуществом метода является абсолютное отсутствие травмирующих факторов: не проводится никаких инвазивных вмешательств, нет облучающих элементов, а также при проведении исследования во время естественного сна ребенка исключаются побочные эффекты седации. Высокая точность и воспроизводимость результатов, позволяет получить достоверные данные об эффективности дренажной функции бронхов у детей раннего возраста. ФСД является достоверным неинвазивным исследованием и может стать скрининговым методом оценки функции внешнего дыхания у детей раннего возраста в состоянии естественного сна [37, 121, 157].

Поскольку одним из основных факторов, влияющих на паттерн дыхания у детей первого года жизни является патология верхних дыхательных путей [147], дети с любыми нарушениями носового дыхания, стридором, «хрипящим» дыханием из дальнейшего анализа исключались. В работу вошли результаты ФСД недоношенных с верифицированным диагнозом бронхолегочная дисплазия на момент исследования находившихся в стадии ремиссии заболевания.

Критериями включения в данное исследование являлись:

- БЛД у недоношенного ребенка в фазе ремиссии;

- отсутствие патологии верхних дыхательных путей инфекционного и/или врожденного генеза, затрудняющей проведение исследования.

В исследование было включено 113 детей из основной группы, со сроком гестации 24-36 недель и средней массой тела при рождении 1240,8 ± 494,7 г. Всего выполнено 156 ФСД-исследований, из них флоуметрия спокойного дыхания проводилась 1 раз – 75 детям, 2 раза – 33 ребенку, 3 раза – 5 детям.

Основные характеристики группы представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Антропометрическая и демографическая характеристика исследуемой группы пациентов с бронхолегочной дисплазией

Пол	
Мальчики	67 (59,3 %)
Девочки	46 (40,7%)
Гестационный возраст	
Глубоконедоношенные дети (до 28 нед 6 дн)	60 (53,1%)
Глубоконедоношенные дети (от 29 нед 0 дн. до 32 нед 6 дн)	39 (34,5%)
Недоношенные дети (от 33 нед 0 дн до 36 нед 6 дн)	14 (12,4%)
Масса тела при рождении	
Дети с экстремально низкой массой тела при рождении (≤1000 г)	46 (40,7%)
Дети с очень низкой массой тела при рождении (от 1001 до 1500 г)	45 (39,8%)

Дети с низкой массой тела при рождении (от 1501 до 2000 г)	12 (10,7%)
Дети с массой тела при рождении ≥ 2001 г	10 (8,8%)
Форма БЛД	
Классическая	45 (39,8 %)
Новая	68 (60,2 %)
Степень тяжести	
Легкая	28 (24,8 %)
Среднетяжелая	76 (67,2 %)
Тяжелая	9 (8,0 %)
Респираторная поддержка	
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	От 28 до 360
ИВЛ + CPAP (сут)	От 1 до 120
ЗТС	
Получили препарат сурфактанта при рождении	84 (74,3%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	23 (20,4%)
Нет данных	6 (5,3%)

Дети обследованы в динамике во время плановых госпитализаций без признаков обострения бронхолегочного процесса в течение первых 2 лет жизни. На первом году жизни часть детей получала плановую базисную терапию будесонидом в дозе 500 мкг/сут вне обострения заболевания. Ингаляции бронходилататоров вне обострения заболевания детям не проводились. Дети не получали ингаляционную терапию в день проведения ФСД.

В изучаемой группе преобладали мальчики 67 (59,3%), девочек было 46 (40,7%), что согласуется с данными о преобладании формирования бронхолегочной дисплазии у лиц мужского пола [12, 75, 87]. Основное количество исследований проведено у глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом при рождении менее 32 недель 6 дней, что составило 87,6% от всех обследованных пациентов (99 детей). Подгруппа недоношенных детей со сроком гестации при рождении более 33 недель 0 дней составила 14 (12,4%). Среди обследованных пациентов преобладали дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении 91 (80,5%). Детей с новой формой БЛД было больше 68 (60,2%), чем с классической 45 (39,8%), что соответствует тенденции более частого развития новой формы БЛД в постсурфактантную эру [20].

В общей группе недоношенных детей с БЛД были определены основные средние показатели флоуметрии спокойного дыхания (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

Основные средние показатели флоуметрии спокойного дыхания в общей группе недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Показатели	Ед. Изм.	Функциональные данные недоношенных детей с БЛД M(min-max)
TV	мл	64,48 (41,25 - 90,03)

RR	дых/мин	37,3 (27,24 - 47,39)
tI/tE	-	0,71 (0,688 - 0,753)
tPTEF	с	0,20 (0,157 - 0,258)
tPTEF%tE	%	19,38 (18,45 - 19,89)
TV/kg	мл/кг	9,72 (7,95 - 10,01)

Показано, что основные средние значения объемных показателей ФСД (объем дыхания - TV, относительный объем дыхания - TV/kg) и частоты дыхания (RR) не выходят за границы рекомендуемых норм. Обращает на себя внимание снижение показателя индекса дыхания (tI/tE) по сравнению с показателями доношенных детей (табл. 2.8). Среднее значение относительного времени пикового потока на выдохе (tPTEF%tE) в период ремиссии заболевания было снижено, что, по данным литературы, достоверно коррелирует с клиническими признаками нарушений проходимости на уровне нижних дыхательных путей по обструктивному типу [111]. Данные изменения в изучаемой группе недоношенных детей с БЛД отражают стойкие нарушения прохождения воздушного потока через бронхи на периферическом уровне.

3.2. Сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Известно, что морфофункциональная незрелость бронхолегочной системы у недоношенных детей, не сформировавших БЛД, влияет на респираторные функции ребенка. Основное количество исследований ФСД у недоношенных детей без БЛД пришлось на первый год жизни, так как именно в этом возрасте

клинико-респираторные нарушения, связанные с морфофункциональной незрелостью легких, могут иметь клинические проявления.

С целью сопоставления функциональных возможностей дыхательной системы, проведен сравнительный анализ флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей, сформировавших БЛД (n=90) и не сформировавших БЛД (n=41), в возрасте до 1 года. Недоношенным детям без БЛД на первом году жизни, с учетом исследований проведенных в динамике, было выполнено 44 теста ФСД, из них 1 раз – 38 детям, 2 раза – 3 детям. Детям с БЛД в возрасте до 1 года было выполнено 106 тестов ФСД, 1 раз – 74 детям, 2 раза – 16 детям. В соответствии с задачами исследования дети были разделены на 2 возрастные подгруппы (табл. 3.3).

Таблица 3.3.

Распределение недоношенных детей до 1 года, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию по возрасту на момент исследования

Подгруппы детей	Количество ФСД у недоношенных с БЛД	Количество ФСД у недоношенных без БЛД
1	40	32
2	66	12
Итого	106	44

Динамика основных параметров ФСД представлена в таблице 3.4. При оценке объема дыхания (TV), относительного объема дыхания (TV/kg), частоты дыхания (RR) в возрастных группах детей с/без БЛД статистически значимых различий не получено. У детей первого года жизни индекс дыхания (tI/tE) также

достоверно не различался и изменялся в очень небольших пределах, фактически оставаясь стабильным на первом году жизни.

Таблица 3.4.

Возрастная динамика основных показателей флоуметрии спокойного дыхания у детей сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию, в возрасте до 1 года (M± **σ**)

Показатели	1 подгруппа		2 подгруппа	
	Дети с БЛД	Дети без БЛД	Дети с БЛД	Дети без БЛД
TV (мл)	41,25±16,07	41,5±13,15	62,2±19,8	64,15±14,8
	p=0,729		p=0,803	
RR (дых/мин)	47,4±14,8	46,2±13,8	37,3±10,2	34,2±6,08
	p=0,622		p=0,643	
TV/kg (мл/кг)	8,93±6,56	8,16±1,07	9,03±1,9	9,10±1,49
	p=0,284		p=0,895	
tI/tE	0,75±0,15	0,75±0,14	0,7±0,1	0,71±0,11
	p=0,468		p=0,510	
tPTEF (c)	0,157±0,048	0,205±0,074	0,186±0,067	0,217±0,069
	p=0,003		p=0,130	
tPTEF%tE (%)	19,8±4,59	24,9±5,51	18,45±4,93	20,41±6,12
	p=0,001		p=0,259	

Достоверно выявлено снижение временных показателей tPTEF и tPTEF%tE у детей с БЛД в первом полугодии жизни, во втором полугодии данная тенденция сохраняется по сравнению с аналогичными показателями в группе недоношенных детей, не сформировавших БЛД.

3.3. Возрастная динамика функциональных показателей респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией.

Известно, что параметры флоуметрии спокойного дыхания зависят от возраста пациента [3]. Для определения влияния возрастных изменений показателей ФСД пациенты были разделены на 3 возрастные подгруппы (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Распределение недоношенных детей с бронхолегочной дисплазии по возрасту на момент проведения флоуметрии спокойного дыхания

Подгруппы детей	Кол-во проведенных исследований
1	40
2	66
3	50
Итого	156

В связи с высокой внутригрупповой вариабельностью функциональных показателей, для оценки возрастной динамики выбирались наиболее воспроизводимые объемные и временные показатели ФСД, а также производные от них. Динамика основных параметров ФСД представлена в таблице 3.6 и рисунке 3.1.

Таблица 3.6.

Возрастная динамика основных показателей флоуметрии спокойного дыхания в общей группе недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

(M± σ)

Показатели	1 подгруппа (n=40)	2 подгруппа (n=66)	3 подгруппа (n=50)	p
TV (мл)	41,25±16,07	62,2±19,8	90,0±24,4	**p_{1-2}=0,001** **p_{2-3}=0,003** **p_{1-3}=0,001**
RR (дых/мин)	47,4±14,8	37,3±10,2	27,2±6,7	**p_{1-2}=0,001** **p_{2-3}=0,003** **p_{1-3}=0,001**
TV/kg (мл/кг)	8,93±6,56	9,03±1,9	11,2±8,35	**p_{1-2}=0,001** **p_{2-3}=0,013** **p_{1-3}=0,014**
tI/tE	0,75±0,15	0,7±0,1	0,68±0,13	p_{1-2}=0,070 p_{2-3}=0,083 p_{1-3}=0,266
tPTEF (c)	0,157±0,048	0,186±0,067	0,258±0,082	**p_{1-2}=0,006** **p_{2-3}=0,008** **p_{1-3}=0,001**
tPTEF%tE (%)	19,8±4,59	18,45±4,93	19,89±4,9	p_{1-2}=0,721 p_{2-3}=0,301 p_{1-3}=0,208

Анализ динамики основных параметров ФСД показал, что респираторные функциональные нарушения у недоношенных детей с БЛД зависят от возраста пациента, постепенно нивелируясь по мере созревания легочных структур и стихания клинических проявлений заболевания на первом году жизни. Регрессивное течение БЛД определяет не только стабилизацию общего состояния ребенка, но и существенное улучшение функциональных возможностей его респираторной системы, начиная со второго полугодия жизни.

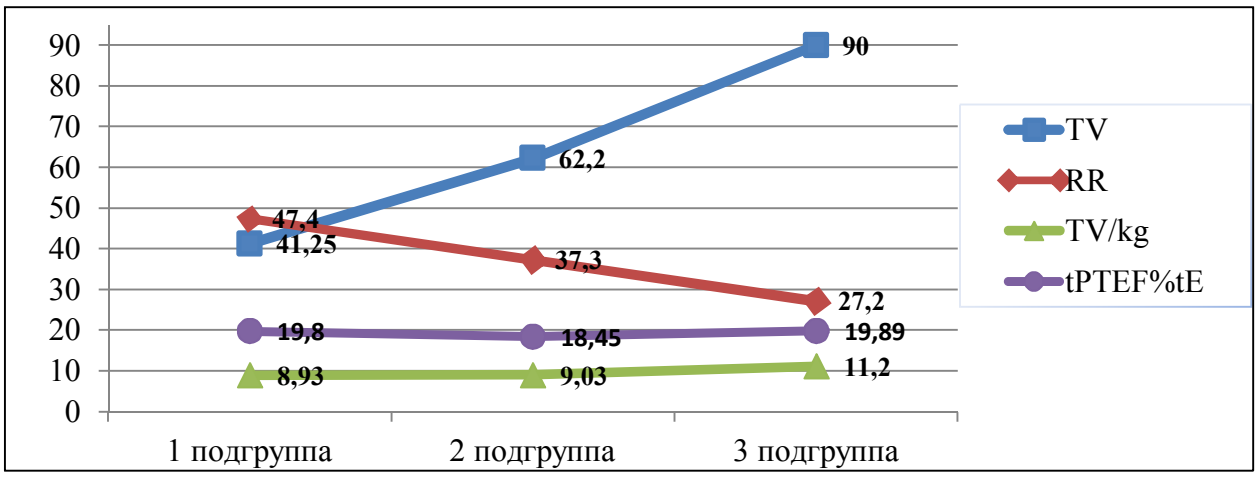


Рисунок 3.1. Графическое изображение возрастной динамики основных показателей (TV, RR, TV/kg, tPTEF%tE) флоуметрии спокойного дыхания в общей группе недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Нами показано, что на фоне стабилизации состояния и роста ребенка во втором полугодии жизни, отмечается быстрый прирост объема дыхания (TV), который продолжает увеличиваться на втором году жизни. Тенденцию нарастания демонстрируют относительный объем дыхания (TV/kg) и абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе (tPTEF). К 2 годам жизни частота дыхания (RR) урежается до показателей доношенных детей. Относительные показатели, такие как индекс дыхания (tI/tE), относительное время пикового потока на выдохе (tPTEF%tE) к этому возрасту остаются практически неизменными, что позволяет их характеризовать как стабильные параметры для детей с БЛД без обострений бронхолегочного процесса.

Кроме того, с целью определения влияния гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении на функциональные возможности его респираторной системы в каждой подгруппе пациентов был проведен корреляционный анализ параметров ФСД в зависимости от анамнестических данных. В таблице 3.7. представлены только значимые зависимости.

Таблица 3.7.

Корреляционный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания и анамнестических параметров пациентов с бронхолегочной дисплазией

Показатели ФСД	МТ при рождении (г)			Гестационный возраст (нед)		
	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
TV (мл)	0,491** p=0,002	0,489** p=0,001	0,479** p=0,001	0,375* p=0,019	0,342* p=0,005	0,295* p=0,037
RR (дых/мин)	-0,403* p=0,001	-0,375** p=0,002	-0,360* p=0,01	-0,335* p=0,034	-0,271* p=0,029	-0,313* p=0,027
tPTEF (с)	0,627** p=0,001	0,296* p=0,026	0,457** p=0,005	0,530** p=0,002	0,299* p=0,028	0,462** p=0,005

Хорошо известно, что степень недоношенности ребенка, сформировавшего БЛД, а также его масса тела при рождении во многом определяют тяжесть течения заболевания, а, следовательно, и степень выраженности функциональных нарушений его дыхательной системы [126]. При корреляционном анализе были использованы только абсолютные параметры, т.к. относительные показатели ФСД (tI/tE, tPTEF%tE, TV/kg) не имели зависимости от гестационного возраста и МТ ребенка при рождении ($p>0,05$).

Нами было установлено, что такие абсолютные показатели, как tPTEF, TV имеют сильную и среднюю прямую, а RR отрицательную обратную корреляцию с массой тела и гестационным возрастом при рождении ($p<0,05$). У более крупных и более зрелых детей, соответственно эти показатели выше, и чем старше ребенок, тем они больше приближаются к показателям здоровых доношенных детей [147]. Эти корреляции подтверждают, что классическая форма БЛД у более зрелых и рожденных в более поздние сроки детей, характеризуются более высокими объемными показателями ФСД.

Динамика функционального состояния респираторной системы у ребенка с бронхолегочной дисплазией подробно представлена в следующем клиническом примере.

Ребенок И., дата рождения 01.04.2010; рожден у женщины 35 лет (соматически здоровой), от 8 спонтанно наступившей беременности (1-я и 2-я беременность – медицинские аборты, 3-я - девочка (практически здорова), 4-я, 5-я, 6-я – медицинские аборты, 7-я – девочка (практически здорова)), протекавшей в 1-ом триместре с лёгкой ОРВИ (ринит), низкой плацентацией (стационарное лечение), во 2-ом – с уреаплазмозом без клинических проявлений, циститом (симптоматическая терапия), в 3 триместре – с 26 недели появились слизистые выделения, сменившиеся на кровянистые. Роды 3, самостоятельные, стремительные (1 ч. 4 мин).

Мальчик рожден на 27 неделе гестации с массой тела 940 г, длиной 34 см. Оценка по шкале APGAR 5/7 баллов. Состояние ребенка при рождении тяжелое в

связи с явлениями, дыхательной недостаточности на фоне внутриутробной пневмонии, инфекционного токсикоза, выраженных метаболических нарушений, ИВЛ с рождения. С целью профилактики респираторного дистресс - синдрома вводился Куросурф в дозе 200 мг/кг на 15-й минуте жизни, повторное введение в той же дозе на 2-е сутки. Экстубирован на 25 день жизни. Кислородозависимость до 2,5 месяцев. Сформировал новую форму бронхолегочной дисплазии.

Наблюдался пульмонологом НЦЗД с августа 2010г (с 4 - месячного возраста) с диагнозом: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, среднетяжелое течение.

Ребенку в возрасте 7 месяцев была проведена МСКТ ОГП в состоянии естественного сна, по результатам которой тяжесть БЛД была определена в 7 баллов по оценочной шкале, что соответствует среднетяжелому течению заболевания.

За период наблюдения (1,5 года) перенес 7 обострений БЛД на фоне ОРВИ, получал антибактериальную терапию, ингаляции кортикостероидов и бронхолитиков, муколитики (N-ацетилцистеин), симптоматические средства. В течение одного эпидемического сезона (ноябрь-март 2010-11гг) ежемесячно получал пассивную иммунизацию моноклональными антителами (паливизумабом) против тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Прошел 4 курса восстановительного лечения в режиме дневного стационара. Наблюдался неврологом, пульмонологом, ортопедом, сурдологом и психологом.

Клинический диагноз (2 года жизни):

Основной диагноз: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, среднетяжелое течение.

Сопутствующий диагноз: Синдром детского церебрального паралича. Органическое поражение центральной нервной системы. Левосторонняя

тугоухость, смешанной формы. Системное недоразвитие речи, начало 1 уровня. Плосковальгусная установка стоп 2 степени.

Анализ результатов флоуметрии спокойного дыхания ребенка И.

За время наблюдения ребенку трижды проведена ФСД в состоянии естественного сна в возрасте 6, 9 и 17 мес. Функциональная картина дыхания в динамике представлена на табл. 3.8 и рис. 3.2.

Известно, что в связи с изменением объема и частоты дыхания и возрастом существенно изменяется кривая поток-объем. Как видно на рисунке 3.2, в 6 месяцев кривая резко сжата вдоль горизонтальной оси и по форме напоминает вытянутый эллипс (за счет увеличения частоты и снижения объема дыхания), а в 17 месяца форма кривой поток-объем приближается к окружности.

Таблица 3.8.

Результаты флоуметрии спокойного дыхания ребенка И. в динамике

Показатели ФСД	Единицы измерения	6 мес	9 мес	17 мес
Объем дыхания (TV)	мл	47,9	75,9	118,4
Относит объем дыхания (TV/kg)	Мл/кг	8,9	11,3	12,3
Частота дыхания во сне (RR)	Дых/мин	38,2	28,4	27,4
Время вдоха/время выдоха (tI/tE)	-	0,62	0,73	0,8
Относительное время пикового потока на выдохе (tPTEF%tE)	%	13,1	11,7	16,4

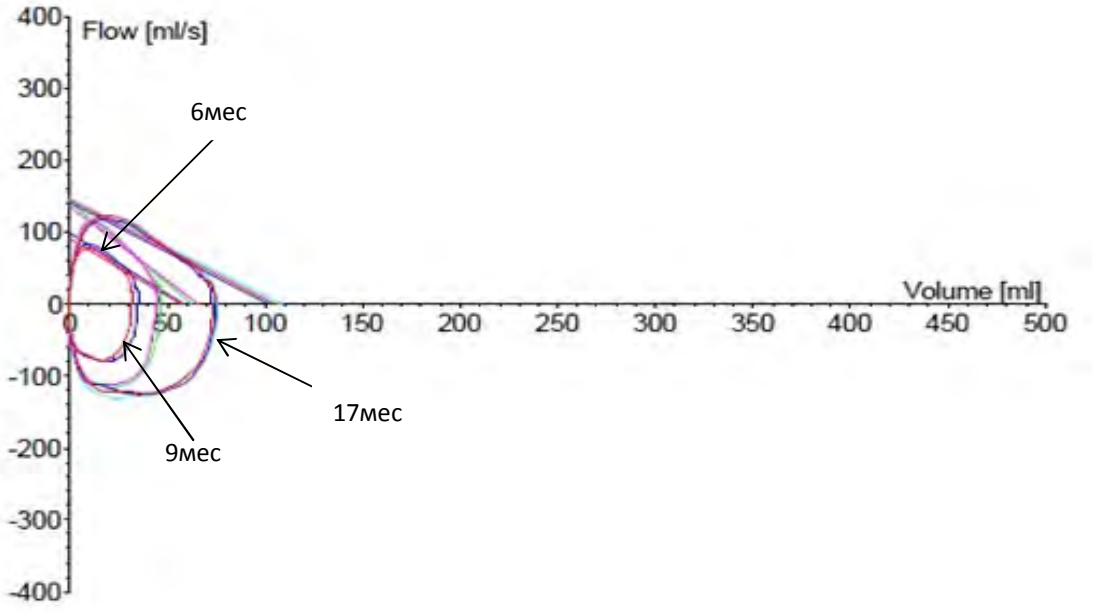


Рисунок 3.2. Динамика кривых «поток-объем» у ребенка И. (от 6 мес до 17 мес).

Существенно увеличивается масса тела и объем дыхания: 5400 г и 47,9 мл в 6 месяцев, 6700 г и 75,9 мл в 9 месяцев, 9800 г и 118,4 мл в 17 месяцев, что связано с интенсивным ростом ребенка и наростанием объема легочной ткани в первые два года жизни.

В 6 мес частота дыхания больше нормы (38,2 дых/мин), а с возрастом частота уменьшается (в 9 мес – 28,4 дых/мин, в 17 мес – 27,4 дых/мин) и ее значения соответствуют возрастной норме. Нарушение прохождения воздушного потока в нижних отделах респираторного тракта приводит к рефлекторному увеличению частоты дыхания, в первую очередь, за счет уменьшения фазы вдоха. При этом существенно снижен индекс дыхания (в 6 мес – 0,62) из-за уменьшения длительности фазы вдоха, тогда как длительность фазы выдоха уменьшается не так значительно.

Существенно изменяется относительное время пикового потока на выдохе (tPTEF%tE). При этом отмечается незначительное колебание его значений по мере роста ребенка, что отражает нарушение проходимости в нижних отделах дыхательных путей и свидетельствует, на наш взгляд, о непрерывном

хроническом течении БЛД вне зависимости от наличия или отсутствия обострений заболевания.

3.4. Сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей с новой и классической формами бронхолегочной дисплазии.

Существенный интерес представляет оценка функциональных показателей респираторной системы у недоношенных детей в зависимости от формы БЛД. В исследование было включено 113 детей из основной группы, дети были разделены на подгруппы с новой (n=68) и классической (n=45) формами заболевания. Краткая характеристика подгрупп представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Клинико – анамнестическая характеристика недоношенных детей с бронхолегочной в зависимости от формы заболевания.

	Новая форма (n=68)	Классическая форма (n=45)
Пол		
Мальчики	39 (57,4%)	28 (62,2%)
Девочки	29 (42,6%)	17 (37,8%)
Масса тела при рождении (M± σ)г.		
	1055,94±293,4	1520,3±599,2
Гестационный возраст (M± σ)нед		
	27,69±1,97	30,42±3,0
Тяжесть течения		
Легкая	21 (30,9%)	7 (15,5%)
Среднетяжелая	41 (60,3%)	35 (77,8%)

Тяжелая	6 (8,8%)	3 (6,7%)
ЗТС		
Получили препарат сурфактанта при рождении	63 (92,6%)	21 (46,7%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	3 (4,5%)	20 (44,4%)
Нет данных	2 (2,9%)	4 (8,9%)
Респираторная поддержка		
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	От 28 до 242	От 28 до 360
ИВЛ + CPAP (сут)	От 1 до120	От 2 до 85

В подгруппе детей с новой формой заболевания было выполнено 91 ФСД-исследование, из них флоуметрия спокойного дыхания проводилась 1 раз – 48 детям, 2 раза – 17 детям, 3 раза – 3детям. В подгруппе с классической – 64 ФСД-исследования, из них флоуметрия спокойного дыхания проводилась 1 раз – 27 детям, 2 раза – 17 детям, 3 раза – 1 ребенок.

Динамика основных параметров ФСД представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Возрастная динамика основных показателей флоуметрии спокойного дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от формы заболевания (M± σ)

Показатели	1 подгруппа		2 подгруппа		3 подгруппа	
	Новая форма (n=24)	Классическая форма (n=16)	Новая форма (n=40)	Классическая форма (n=26)	Новая форма (n=27)	Классическая форма (n=22)
TV	37,57±14	46,5±17,7	59,64±19,5	66,22±19,9	85,73±22,4	96±26,3

(мл)	p=0,162		p=0,303		p=0,102	
RR (дых/мин)	51,2±15,4	41,6±12,2	38,15±10,1	35,9±10,5	27,5±5,9	26,9±7,7
	p=0,055		p=0,210		p=0,442	
TV/kg (мл/кг)	9,2±8,14	8,4±3,15	8,7±2,16	9,4±1,34	12±11,3	10,3±1,73
	p=0,307		p=0,162		p=0,170	
tI/tE	0,75±0,17	0,74±0,13	0,7±0,09	0,69±0,12	0,66±0,12	0,7±0,15
	p=0,825		p=0,458		p=0,465	
tPTEF (c)	0,14±0,03	0,17±0,05	0,18±0,07	0,19±0,06	0,24±0,05	0,27±0,1
	p=0,080		p=0,441		p=0,326	
tPTEF%tE (%)	20,04±4,29	19,5±5,08	18,8±4,9	18,3±5,08	18,8±5,18	21,22±4,4
	p=0,738		p=0,792		p=0,056	

Объем дыхания (TV) имеет существенные отличия у недоношенных детей с новой и классической формой БЛД. Дети с классической формой БЛД к двум годам жизни имеют больший объем дыхания, что связано, скорее всего, с большей массой тела и большим сроком гестации при рождении. В определенной степени эти изменения могут быть связаны непосредственно с формой заболевания. С возрастом у недоношенных детей частота дыхания (RR) урежается, причем у детей с классической формой БЛД и более зрелыми легочными структурами это урежение значительней. Индекс дыхания (tI/tE), примерно одинаковый у детей с разными формами БЛД. Значения показателя tPTEF%tE, зарегистрированные у пациентов с разными формами БЛД в периоде ремиссии, остаются стабильными. Относительный объем дыхания (TV/kg) увеличивается на втором году жизни, в связи с ростом ребенка. Однако, эти тенденции в изучаемой группе больных не имели статистически значимого подтверждения, соответственно, достоверных различий функциональных показателей у детей с новой и классической формами БЛД в возрастных подгруппах не получено.

3.5. Показатель относительного времени пикового потока на выдохе (tPTEF%tE) как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Несмотря на возрастную прибавку по объемным показателям ФСД, изменения, характерные для нарушения проходимости на уровне нижних дыхательных путей, сохраняются на фоне роста и развития бронхолегочной системы и всего организма в целом. Известно, что параметры механики дыхания имеют устойчивый характер и сохраняются по мере роста ребенка. Подобная закономерность отмечается в ряде проспективных зарубежных исследований (катамнез до 10 лет), результаты которых свидетельствуют о программировании функции внешнего дыхания уже на ранних этапах жизни ребенка [114].

По итогам длительного клинико - инструментального наблюдения, временной показатель ФСД - tPTEF%tE (время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе в % от полного времени выдоха) показал себя как наиболее информативный для оценки бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД. Анализ значений данного показателя был проведен у 113 детей с БЛД, со сроком гестации 24-36 недель и средней массой тела при рождении 1240,8±494,7 г. Основные характеристики этой группы представлены в таблице 3.1.

Рассмотрим возрастную динамику параметра tPTEF%tE. Графически изменения данного параметра представлены на рисунке 3.3.

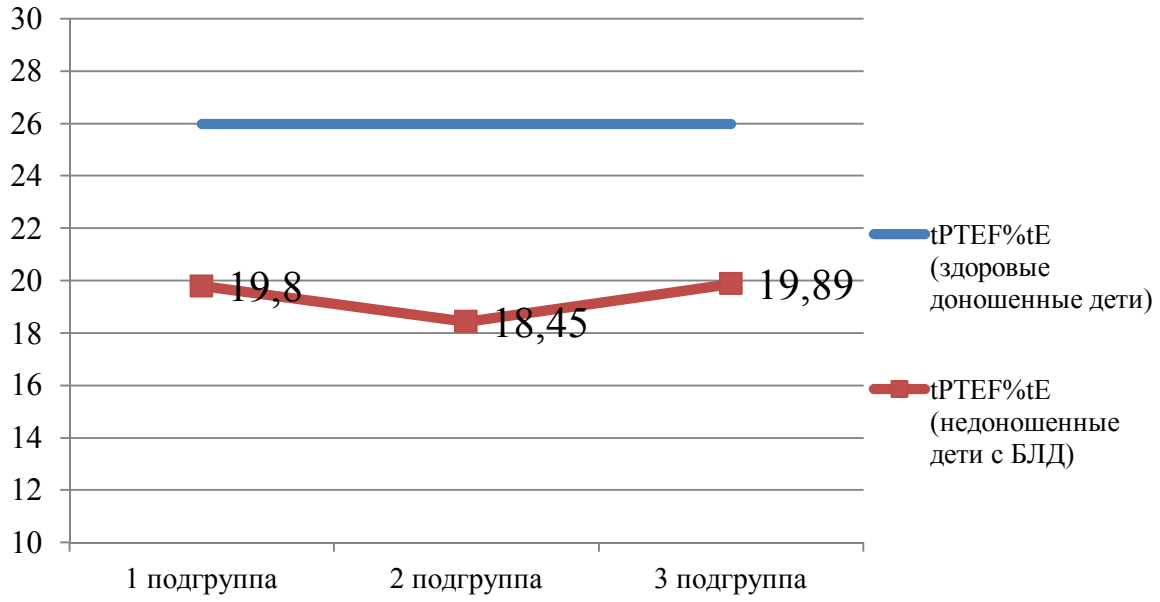


Рисунок 3.3. Динамика параметра tPTEF%tE в зависимости от возраста пациентов на момент исследования.

Мониторирование функционального состояния респираторной системы недоношенных детей позволяет выявить характерные особенности дыхательного паттерна, связанные с незрелостью легочных структур и несовершенством центральной регуляции дыхания. На сегодняшний день известно, что недоношенные дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию, помимо функциональных нарушений дыхания, связанных с морфофункциональной незрелостью, имеют признаки нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне. Функциональным маркером нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне может служить относительный параметр ФСД, tPTEF%tE (время между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха). Стойкое снижение этого параметра у детей с БЛД в течение первых двух лет жизни, даже вне периода обострения заболевания, отражает, на наш взгляд, наличие пролонгированного бронхообструктивного синдрома, являющегося определяющим клинико-функциональным симптомом данной патологии.

Ключевой показатель ФСД, который отражает проходимость воздушного потока на уровне периферических бронхов (tPTEF%tE), у детей с БЛД первых двух лет жизни колеблется в диапазоне 18,45 – 19,89 %, при том, что по данным литературы, этот показатель у доношенных без БЛД соответствует 26 - 29 % [147]. В первые 2 года жизни у пациентов с БЛД вне обострения заболевания, этот показатель является относительно стабильным и может рассматриваться как ***диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости*** у данного контингента больных вне зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении и клинических проявлений бронхообструктивного синдрома.

Выявление бронхиальной обструкции, не определяемой аускультативно у детей с бронхолегочной дисплазией в периоде ремиссии заболевания, может помочь в прогнозировании течения патологического процесса, а, следовательно, сам диагностический маркер tPTEF%tE может быть использован как прогностический фактор в оценке тяжести течения БЛД.

Очевидно, что диагностические возможности флоуметрии спокойного дыхания у детей далеко не исчерпаны. Дальнейшие исследования могут выявить другие значимые изменения параметров ФСД при бронхолегочной патологии раннего детского возраста. При БЛД флоуметрическая оценка степени нарушения бронхиальной проходимости не только расширяет диагностические возможности педиатра, но и может обеспечить контроль эффективности проводимой терапии при назначении ингаляционных муколитиков, бронходилататоров и кортикостероидов. Широкое внедрение ФСД в педиатрическую практику позволило бы существенно улучшить оказание медицинской помощи пациентам с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном и стационарном этапах.

Глава IV.

Рентгенологическая оценка структурных изменений легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией.

4.1. Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от возраста ребенка.

Помимо функциональных нарушений, бронхолегочная система детей с БЛД имеет существенные структурные изменения, регистрируемые рентгенологически. В задачи нашего исследования входила оценка динамики этих изменений по мере роста ребенка. Все исследователи единогласно отмечают тенденцию сохранения рентгенологических изменений у больных, перенесших БЛД в раннем детском возрасте, вплоть до 30-35 лет на фоне практически полного клинического выздоровления и незначительных функциональных нарушений или полного их отсутствия [23, 123]. Контрольные мультислайсовые компьютерные томографии органов грудной полости (МСКТ ОГП) проводились у больных с БЛД по строгим показаниям с интервалом в 6-24 месяцев с момента первого исследования [15]. Балльная оценка результатов МСКТ ОГП проводилась по отечественной шкале (патент на изобретение № 2401066) по 5 основным рентгенологическим признакам: сумма баллов менее 5 соответствует легкому течению БЛД, от 6 до 10 баллов – среднетяжелому течению и от 11 до 15 баллов – тяжелому течению заболевания [57].

В основной группе детей проводился анализ историй болезни и результатов МСКТ ОГП 176 недоношенных детей с БЛД в возрасте до 2 лет. со сроком гестации 23-36 недель, средней массой тела при рождении 1277,05±539,72 г. было выделено 3 возрастные подгруппы (табл. 2.4). Мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости проводилась 1 раз – 136

детям, 2 раза – 37 детям, 3 раза – 4 детям. Всего выполнено 222 МСКТ - исследования. Основные характеристики группы представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Антропометрическая и демографическая характеристика исследуемой группы пациентов с бронхолегочной дисплазией

Пол	
Мальчики	106 (60,2%)
Девочки	70 (39,8%)
Форма БЛД	
Классическая	85 (48,3%)
Новая	91 (51,7%)
Степень тяжести	
Легкая	24 (13,7%)
Среднетяжелая	117 (66,5%)
Тяжелая	35 (19,8%)
ЗТС	
Получили препарат сурфактанта при рождении	121 (68,8%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	49 (27,8%)
Нет данных	6 (3,4%)

Как видно из таблицы, в общей группе недоношенных детей с БЛД преобладали пациенты мужского пола (60,2%). Новая форма БЛД верифицирована у 91 ребенка (51,7%), классическая форма – у 85 детей (48,3%), что соответствует тенденции к преобладанию новой формы БЛД в

постсурфактантную эру. По нашим данным, ЗТС в родильном доме получил 121 (68,78 %) ребенок, что также согласуется с преобладанием новой формы заболевания в современных условиях [20].

Возрастная динамика суммы МСКТ – баллов у недоношенных детей с БЛД в общей группе представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Средняя сумма баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости в возрастных подгруппах недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Возрастные подгруппы	Недоношенные дети с БЛД	
	Баллы МСКТ ОГП	Кол-во иссл - й
1	7,85 ±3,1	95
2	7,62 ± 2,8	81
3	7,24 ± 2,6	46

Анализ возрастной динамики суммы МСКТ – баллов у недоношенных детей с БЛД показал, что в подгруппе детей первого полугодия жизни средний балл МСКТ составил 7,85±3,1. Во втором полугодии средний балл МСКТ составил 7,62±2,8, у больных с БЛД на втором году жизни - 7,24±2,6. Таким образом, мы видим достоверное уменьшение среднего значения суммы МСКТ – баллов у пациентов с БЛД по мере их взросления ($p<0,01$).

Оценка рентгенологических проявлений заболевания по данным балльной оценки МСКТ ОГП согласуется с представлениями о том, что рентгенографические признаки, отражающие стойкие нарушения структуры легких у детей с БЛД (пневмосклероз, буллы, перибронхиальные изменения), сохраняются у ребенка дольше, чем клиническая симптоматика заболевания [23].

При проведении корреляционного анализа между основными клинико-анамнестическими параметрами пациентов с БЛД и средней суммой МСКТ – баллов в трех возрастных подгруппах, были выявлены достоверные зависимости представленные в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Корреляции между суммой МСКТ-баллов и клинико - анамнестическими данными в возрастных подгруппах недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Параметр	1 подгруппа МСКТ-баллы	2 подгруппа МСКТ-баллы	3 подгруппа МСКТ-баллы
Степень тяжести БЛД	r=0,732** p=0,001	r=0,587** p=0,001	r=0,597** p=0,001
ИВЛ + CPAP (сутки)	r=0,496** p=0,001	r=0,435** p=0,001	r=0,434** p=0,007
Длительность дополнительной оксигенации (сутки)	r=0,473** p=0,001	r=0,416** p=0,001	r=0,480** p=0,001

Нами было установлено, что степень тяжести БЛД имеет прямую корреляцию с суммой баллов МСКТ ОГП. Длительность респираторной поддержки, включавшая в себя ИВЛ + CPAP и дополнительную оксигенацию, также имеет среднюю и сильную прямую корреляцию с суммой баллов МСКТ соответственно, то есть агрессивные факторы реанимации в значительной степени определяют выраженность структурных изменений легочной ткани и тяжесть течения заболевания.

Совокупность клинических и рентгенологических проявлений заболевания при оценке в динамике позволяет говорить о возможности изменения тяжести течения бронхолегочного процесса при БЛД в сторону более легких вариантов

течения по мере роста ребенка. Из 176 недоношенных детей с БЛД, 41 ребенок был обследован в катамнезе, из них 2 раза – 36 детей, 3 раза – 5 детей, с интервалом исследования не менее 6 месяцев. Всего выполнено 87 МСКТ – исследований.

Из 41 пациента, у 35 (85%), в случае повторных МСКТ – исследований, отмечается положительная динамика в виде достоверного уменьшения суммы баллов, что соответствует регрессу течения заболевания. В 1 подгруппе обследованных больных (n=35) средний балл МСКТ составил 9,54±3,01, во 2 подгруппе (n=26) 8,27±3,39, в 3 подгруппе (n=26) 7,54±2,88. Подобная динамика соответствует представлениям о регрессивном течении заболевания по мере роста ребенка, что отражено в уменьшении структурных изменений при оценке рентгенографических признаков БЛД по данным МСКТ ОГП.

Возрастная динамика суммы МСКТ – баллов у детей с БЛД при катамнестическом наблюдении представлена на рисунке 4.2.

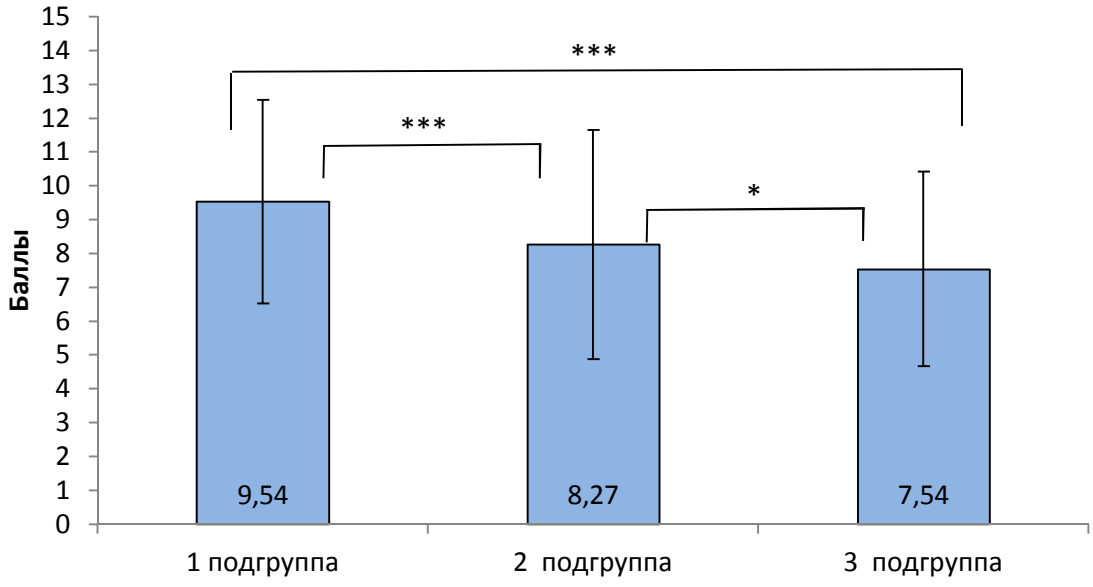


Рисунок 4.1. Возрастная динамика суммы МСКТ - баллов у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении (M±σ). *Примечание: * p < 0,05; *** p< 0,001.*

Уменьшение суммы баллов происходило, в основном, за счет снижения гиперинфляции, распространенности фиброзных проявлений. У оставшихся 6 детей с тяжелым или среднетяжелым течением БЛД сумма баллов МСКТ оставалась прежней при исследовании в динамике до 2 летнего возраста, причем в эту подгруппу вошли дети с серьезными структурными изменениями (множественные или очень крупные буллезные изменения на фоне распространенного пневмофиброза) (рисунок 4.1.).



Рисунок 4.2. Срез МСКТ ОГП ребенка К. с тяжелым течением БЛД (15 баллов) в возрасте 4,5 месяцев.

В качестве иллюстрации приводится клинический пример:

Мальчик А. поступил в НЦЗД в 7 месяцев в тяжелом состоянии с целью уточнения диагноза и выработки тактики лечения. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей с обострением фурункулеза. Роды вторые на 32-й неделе гестации, путем экстренного кесарева сечения в связи с отслойкой плаценты. Старший ребенок в семье здоров. Вес данного ребенка при рождении: 1870 г, длина 44 см. Оценка по шкале APGAR 6/4 баллов. Состояние после рождения очень тяжелое вследствие нарастающей дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии. До 1,5 суток жизни был на CPAP, затем из-за нарастания дыхательной недостаточности переведен на ИВЛ с

жесткими параметрами, находился на аппаратном дыхании 2 месяца 3 недели. Проводилось введение сурфактанта: на 6 сутки жизни (2 дозы), затем 2 раза по 1 дозе в 1,5 месячном возрасте. На фоне длительно текущей пневмонии с начала 3 недели жизни наблюдались явления кардиопатии с недостаточностью кровообращения 2Б. С 1 месяца жизни по данным ЭХО - КГ диагностирован гемодинамически значимый функционирующий открытый артериальный проток. После восстановления спонтанного дыхания состояние оставалось тяжелым из-за сохранения дыхательной недостаточности на фоне бронхообструктивного синдрома. Сохранялась учащение частоты дыхания до 50-60 в минуту в покое, усиливающаяся при беспокойстве. В трахеальном аспирате отмечалась последовательная смена возбудителей: полирезистентный энтеробактер, полирезистентный эпидермальный стафилококк, синегнойная палочка. Ребенок получал массивную антибактериальную терапию, в том числе антибиотики резерва. Выставлен диагноз – БЛД, классическая форма, тяжелое течение. Терапия будесонидом не проводилась.

В возрасте 4,5 мес. был эпизод почечной колики с высокой лихорадкой и симптомами интоксикации. При рентгенографии почек обнаружен конкремент 2,7 мм в нижнем сегменте лоханки правой почки. Состояние было расценено как мочекаменная болезнь с обострением вторичного пиелонефрита.

В возрасте 6 месяцев ребенок был переведен в НЦЗД. При поступлении в отделение состояние было очень тяжелым. За счет выраженной дыхательной недостаточности, кислородозависимости. Подача увлажненного кислорода проводилась в объеме 2 л/мин для поддержания сатурации кислорода 95%. Кожные покровы бледные с цианотичным оттенком, выраженной мраморностью, акроцианозом. Подкожная клетчатка истончена, дефицит веса ниже 3 перцентиля, гипотрофия 3 ст. Грудная клетка цилиндрической формы, симметрично участвует в акте дыхания, втяжение межреберий и небольшое втяжение яремной ямки при дыхании. Частота дыхания 52 в минуту. В легких дыхание проводится неравномерно, ослаблено справа. Над всей поверхностью масса крепитирующих

хрипов. В результате обследования с мультидисциплинарным подходом, были диагностированы: Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, обострение. Дыхательная недостаточность II степени. Открытый артериальный проток. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы смешанного генеза. Парез малоберцового нерва справа. Тубулоинтерстициальный нефрит. Мочекаменная болезнь. Вторичный пиелонефрит. Гастроэзафогальный рефлюкс. Ребенку проведено полное клиническое обследование, включавшее МСКТ ОГП. В отделении была начата ингаляционная терапия будесонидом.

Ребенок наблюдался пульмонологом НЦЗД по поводу бронхолегочной дисплазии с декабря 2006 г (с 6 месячного возраста). Кислородозависимость сохранялась до 8,5 месяцев. За период наблюдения (3 года 4 месяца) ребенок перенос 8 эпизодов обострений БЛД на фоне ОРВИ, получал антибактериальную терапию, ингаляции глюкокортикоидов и бронхолитиков, муколитики (N – ацетилцистеин), симптоматические средства. Прошел 3 курса восстановительного лечения в режиме круглосуточного стационара.

Клинический диагноз в возрасте 3-х лет:

Основной диагноз: Синдром детского церебрального паралича. Эквиноварусная деформация правой стопы на фоне монопареза.

Сопутствующий диагноз: Бронхолегочная дисплазия в анамнезе. Локальный пневмофиброз. Рецидивирующий обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0. Вторичная легочная гипертензия. Гипотрофия II степени.

Мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости ребенка А.:

КТ исследования выполнялись в отделение компьютерной томографии НЦЗД на мультиспиральном компьютерном томографе "Light Speed 16" фирмы

General Elektric (США) в фазе физиологического и медикаментозного сна с толщиной среза 2,5 мм и последующей реконструкцией изображения по 0,6 мм.

Представлены срезы МСКТ ОГП в динамике на уровне главных, среднедолевых бронхов, а также на уровне базальных сегментов лёгких у пациента А., демонстрирующие изменения лёгочной ткани, характерные для тяжёлого течения бронхолёгочной дисплазии. Кратность исследований была обусловлена тяжелым течением заболевания, длительным периодом крепитирующих хрипов в легких, в 3-летнем возрасте с целью верификации БЛД.

Исследование №1. В возрасте **6 месяцев**, по данным МСКТ ОГП: Отмечалась значительная асимметрия лёгочного фона: в правом лёгком преобладает вздутие лёгочной ткани, слева снижение воздушности по типу «матового стекла», на фоне которого была резко выражена ретикулярная исчерченность, обусловленная утолщением внутридолькового интерстиция. В обоих лёгочных полях визуализировались локальные участки пневмофиброзных изменений с деформацией просветов бронхов, наиболее выраженные в проекции верхней доли правого лёгкого и в области базальных сегментов слева, а также грубые распространённые транспульмональные тяжи по задним отделам лёгких. Стенки бронхов были диффузно утолщены, уплотнены. Сумма баллов МСКТ равна 15 (рис.4.3.)



Рисунок 4.3. Срез МСКТ ОГП ребенка А. с тяжелым течением БЛД (15 баллов) в возрасте 6 месяцев.

Исследование № 2. В возрасте **11 месяцев**: Отмечалась значительная асимметрия лёгочного фона: в правом лёгком преобладает вздутие лёгочной ткани, слева снижение воздушности за счет интерстициального компонента по мелкоячеистому типу, на фоне которого, отмечаются множественные воздушные кистозные просветления от 2 до 6 мм. В обоих лёгочных полях визуализировались локальные участки пневмофиброзных изменений, наиболее выраженные в проекции верхней и средней доли правого легкого и С 6, 9, 10 левого легкого с деформацией просветов бронхов в этой области. Стенки бронхов утолщены, уплотнены. Сосудистый рисунка деформирован. Отмечаются множественные плевропульмональные спайки. Междолевая плевра справа уплотнена. По сравнению с исследованием в 6 месяцев состояние с положительной динамикой, в виде улучшения пневматизации легочной ткани, преимущественно справа, уменьшения интерстициального компонента. Сумма баллов МСКТ равна 12 (рисунок 4.4.)

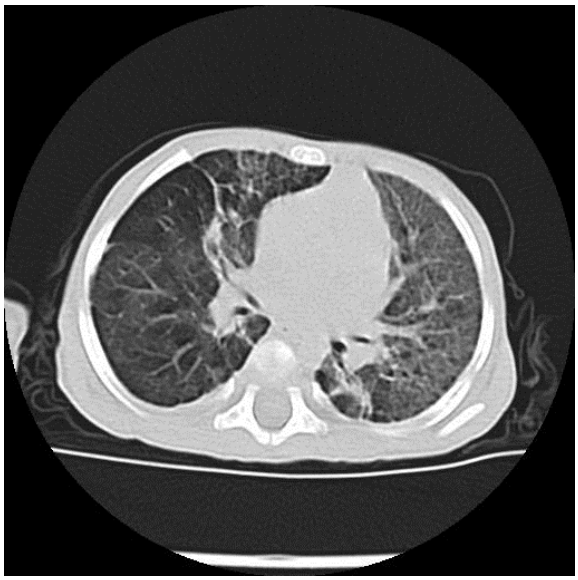


Рисунок 4.4. Срез МСКТ ОГП ребенка А. с тяжелым течением БЛД (12 баллов) в возрасте 11 месяцев.

Исследование № 3. В возрасте **2 лет:** По сравнению с исследованием в 11 месяцев состояние с небольшой положительной динамикой. Менее выражено вздутие легочной ткани, уменьшился интерстициальный компонент,

транспульмональные фиброзные тяжи без признаков перифокальной реакции, истончены. Сохраняется асимметрия и неравномерность легочного фона с деформацией легочного рисунка, преимущественно слева, за счет интерстициального компонента, с множественными воздушными кистозными просветлениями на этом фоне. Количество и размеры их по сравнению с предыдущим исследованием уменьшились. В верхней и средней долях правого легкого сохраняются участки грубых фиброзных изменений легочной ткани с множественными плевральными спайками и деформацией просвета бронхов на этом фоне, аналогичные изменения отмечаются в базальных сегментах левого легкого с признаками объемного уменьшения доли. Стенки бронхов утолщены, уплотнены, просветы деформированы. Сосудистый рисунок деформирован, усилен в прикорневых отделах. Междолевая плевра справа утолщена, деформирована спайками. Сумма баллов МСКТ равна 8 (рисунок 4.5)

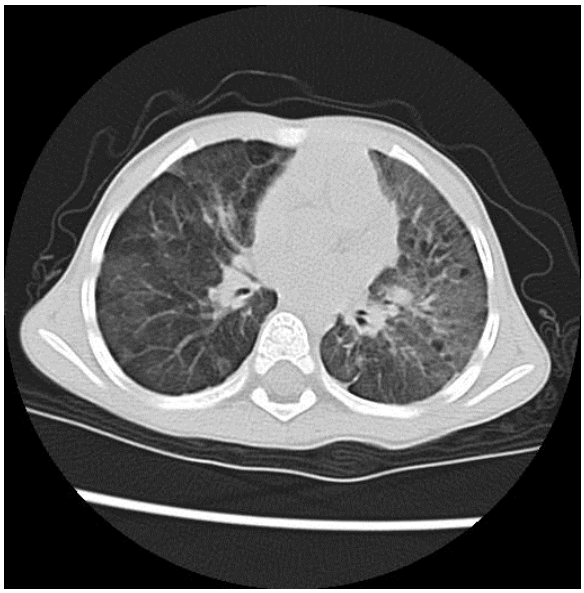


Рисунок 4.5. Срез МСКТ ОГП ребенка А. с тяжелым течением БЛД (8 баллов) в возрасте 2 лет.

Исследование №4. В возрасте **3 лет**: Определяется отчётливая положительная динамика. Менее выражено вздутие лёгочной ткани, утолщение лёгочного интерстиция, в том числе и перибронховаскулярно.

Транспульмональные фиброзные тяжи истончены, участки локальных фиброзных изменений лёгочной ткани в верхней доле правого лёгкого, а также в базальных сегментах слева значительно ограничились, признаков перифокальной реакции не отмечается. Сохраняется асимметрия и неравномерность лёгочного фона с деформацией легочного рисунка по мелкоячеистому типу преимущественно слева с нерезко выраженной ретикулярной исчерченностью слева и множественными участками долькового вздутия на этом фоне. Сумма баллов МСКТ равна 5 (рисунок 4.6).

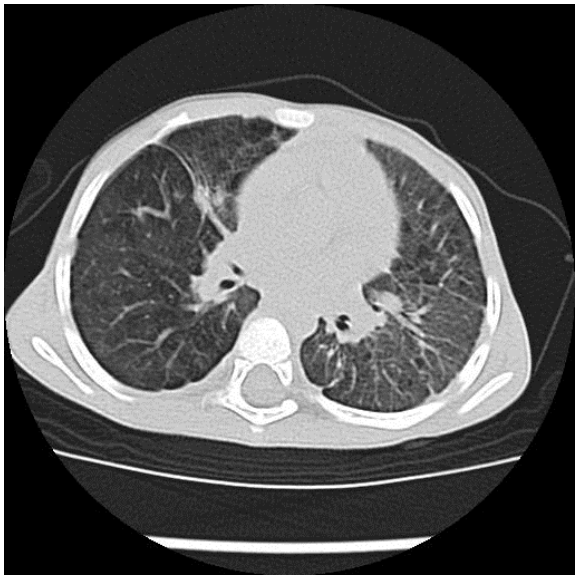


Рисунок 4.6. Срез МСКТ ОГП ребенка А. с легким течением БЛД (5 баллов) в возрасте 3 лет.

При катамнестическом обследовании пациента в возрасте до 3 лет на компьютерных томограммах, представленных срезами на аналогичных первому исследованию уровнях, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения суммы баллов МСКТ.

Полученная нами тенденция убывания количества баллов при оценке патологических признаков на МСКТ ОГП является объективным критерием, отражающим регресс заболевания по мере роста ребенка с БЛД. Имеющиеся рентгенологические изменения в той или иной степени остаются у всех больных в

исходе с БЛД (до 3 – летнего возраста) и в дальнейшем, не зависимо от степени тяжести заболевания [23, 123].

4.2. Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от формы заболевания.

Для анализа особенностей структурных изменений легких у детей с БЛД на основании балльной оценки МСКТ ОГП, были выделены подгруппы недоношенных с новой (n=91) и классической (n=85) формами заболевания. Краткая характеристика подгрупп представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Клинико – анамнестическая характеристика недоношенных детей с бронхолегочной в зависимости от формы заболевания

	Новая форма (n=91)	Классическая форма (n=85)
Пол		
Мальчики	55 (60,4%)	51 (60%)
Девочки	36 (39,6%)	34 (40%)
Масса тела при рождении (M± σ)г.		
	1079,7±320,7	1488,2±639,7
Гестационный возраст (M± σ)нед		
	27,47±2,13	30,27±3,14
Тяжесть течения		
Легкая	16 (17,6%)	11 (13%)

Среднетяжелая	58 (63,7%)	59 (69,4%)
Тяжелая	17 (18,7%)	15 (17,6%)
ЗТС		
Получили препарат сурфактанта при рождении	88 (96,7%)	35 (41,2%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	3 (3,3%)	46 (54,1%)
Нет данных	-	4 (4,7%)
Респираторная поддержка		
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	От 28 до 240	От 28 до 510
ИВЛ + CPAP (сут)	От 1 до120	От 1 до 135

Возрастная динамика МСКТ - баллов: у детей с новой формой БЛД (n=91): в 1 подгруппе (кол-во иссл-й 49) средний балл МСКТ составил 7,61 ± 2, во 2 (кол-во иссл-й 42) - 7,33 ± 2,63, в 3 подгруппе (кол-во иссл-й 22) - 6,55 ± 2,26 (рисунок 4.6.).

У детей с классической формой БЛД (n=85): в 1 подгруппе (кол-во иссл-й 46) средний балл МСКТ составил 8,1±3,66, во 2 подгруппе (кол-во иссл-й 39) - 7,92±3,12, в 3 подгруппе (кол-во иссл-й 24) -7,88±2,89. Возрастная динамика МСКТ-баллов в зависимости от формы заболевания графически отражена на рисунке 4.7.

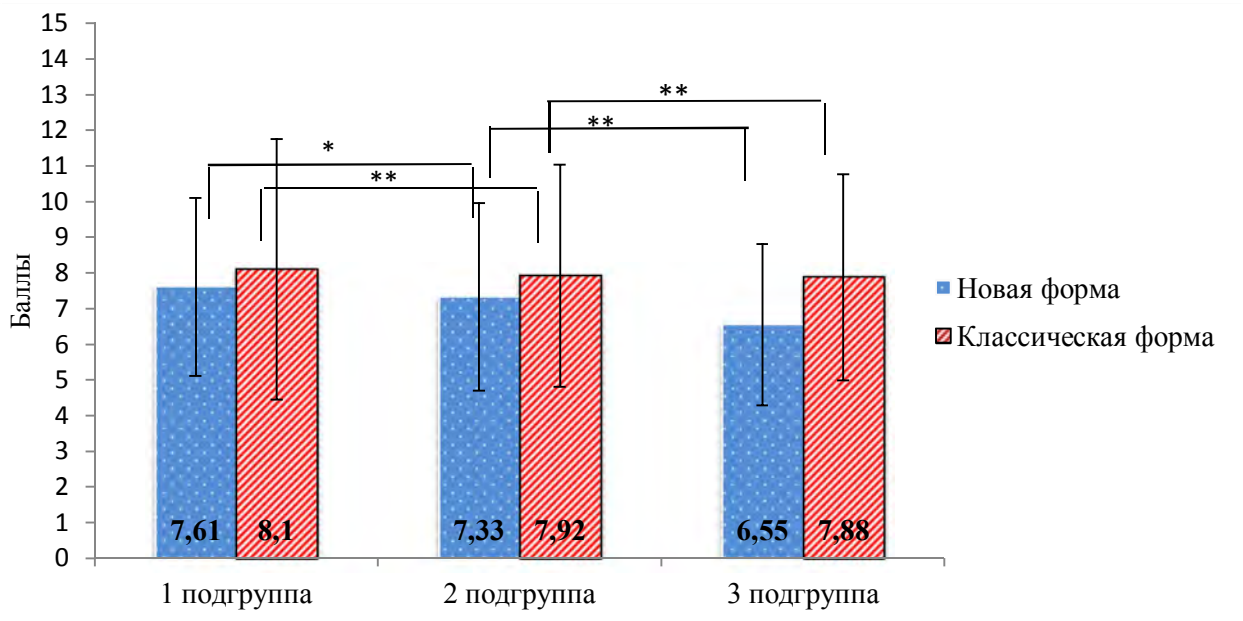


Рисунок 4.7. Возрастная динамика суммарной оценки МСКТ - баллов у детей с новой и классической формами БЛД. *Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.*

Динамическая балльная оценка МСКТ у детей с разными формами БЛД, позволила выявить, что сумма баллов МСКТ при классической форме БЛД во всех возрастных подгруппах превышала сумму баллов МСКТ у детей с новой формой БЛД (рис. 4). Однако, достоверных различий в сумме МСКТ-баллов у детей с новой и классической формами БЛД на первом году жизни (1 и 2 подгруппы) не получено, на втором году жизни (3 подгруппа) эта разница была статистически значимой ($p<0,05$). Дети с новой формой БЛД к 2м годам жизни демонстрируют тенденцию к снижению суммы баллов МСКТ ОГП и, соответственно, имеют более легкие варианты течения бронхолёгочной дисплазии.

4.3. Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от применения заместительной терапии сурфактантом при рождении.

Для оценки влияния ЗТС при рождении на бронхолегочную систему недоношенных детей на основании балльной оценки МСКТ ОГП, были выделены подгруппы пациентов с БЛД, которым применялся сурфактант при рождении, и пациентов, которым введение сурфактанта не проводилось. Проведение ЗТС осуществлялось строго по протоколу выхаживания недоношенных детей и зависело от срока гестации при рождении [30]. Краткая характеристика подгрупп представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Распределение недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от применения ЗТС при рождении

	с ЗТС (n=123)	без ЗТС (n=53)
Пол		
Мальчики	68 (55,3%)	38 (71,7 %)
Девочки	55 (44,7%)	15 (28,3%)
Масса тела при рождении (M±σ) г.		
	1113,3±385,0	1656,9±649,6
Гестационный возраст (M±σ) нед.		
	27,79±2,4	31,11 ± 3,0
Тяжесть течения		
Легкая	19 (15,5%)	8 (15,1%)
Среднетяжелая	80 (65%)	37 (69,8%)
Тяжелая	24 (19,5%)	8 (15,1%)
Форма БЛД		

Классическая	35 (28,5 %)	50 (94,3 %)
Новая	88 (71,5%)	3 (5,7%)
Респираторная поддержка		
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	От 28 до 510	от 28 до 360
ИВЛ + CPAP (сут)	От 1 до 135	От 1 до 83

Анализ в возрастном аспекте показал увеличение длительности периода выраженных рентгенологических изменений по данным МСКТ ОГП у детей без ЗТС по сравнению с детьми после применения сурфактанта, у которых отмечалось стабильное уменьшение суммы баллов МСКТ ОГП, начиная со второго полугодия жизни с 8,45 до 6,86 к 2 годам жизни (таблица 4.6/ рис. 4.8). Следовательно, дети, получившие ЗТС при рождении, имеют тенденцию к формированию более легких вариантов течения бронхолёгочной дисплазии с менее выраженными структурными изменениями (максимальная сумма МСКТ – баллов к 2 годам жизни составили 6,86±2,3). У больных БЛД, не получивших сурфактант при рождении, максимальная сумма баллов к 2 годам жизни составила 8,45±3,44

Таблица 4.6.

Сравнительная оценка баллов МСКТ ОГП у детей получивших и не получивших заместительную терапию сурфактантом при рождении, в зависимости от возраста

Возрастные подгруппы	с ЗТС		Без ЗТС		
	Баллы МСКТ ОГП	Кол-во иссл - й	Баллы МСКТ ОГП	Кол-во иссл - й	p

1	8,14 (±2,86)	63	7,28 (± 3,50)	32	0,058
2	7,49 (±2,84)	59	7,95 (±3,01)	22	0,594
3	6,86 (±2,30)	35	8,45 (±3,44)	11	0,149

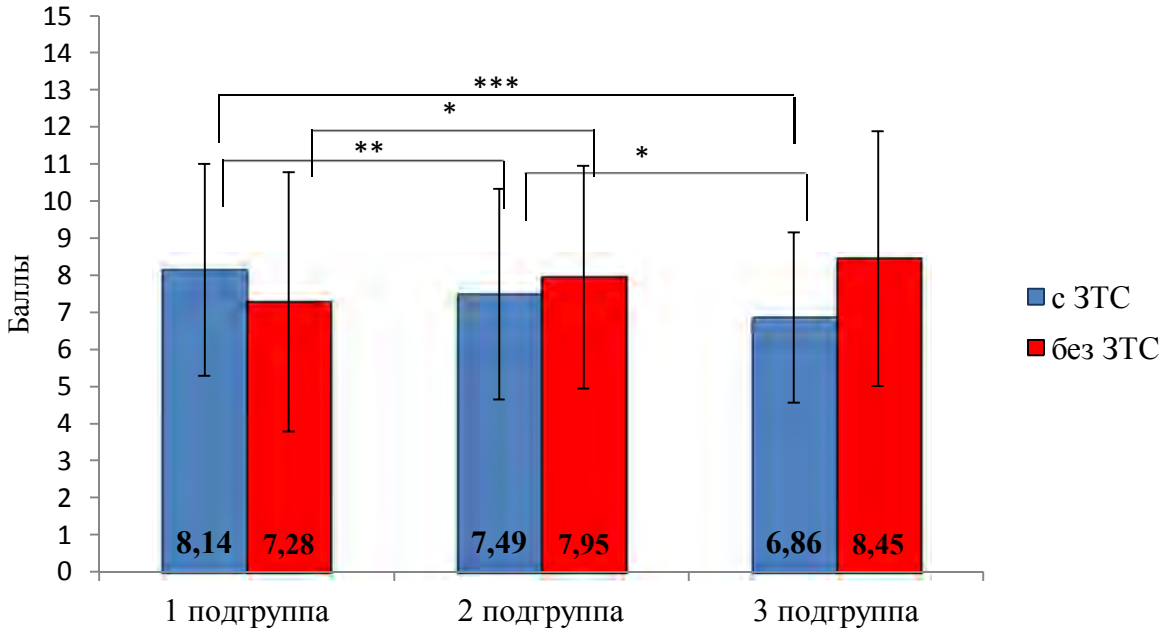


Рисунок 4.8. Динамика суммарной оценки МСКТ баллов в подгруппах детей с бронхолегочной дисплазией, получивших и не получивших при рождении ЗТС. *Примечание: * p < 0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001.*

Проведенный нами анализ еще раз подтверждает защитную роль ЗТС, проведенной в раннем постнатальном периоде, проявляющуюся в снижении активности процессов фиброзирования легочной ткани, что соответствует более низкой сумме баллов МСКТ ОГП у детей, получивших ЗТС при рождении.

Тенденция к преобладанию суммы баллов МСКТ у детей с ЗТС над аналогичной суммой баллов МСКТ у детей без ЗТС в первом полугодии жизни вероятно связано с тем, что эти дети находились в более тяжелом состоянии при РДС недоношенных, потребовавшем заместительной терапии сурфактантом. После стабилизации состояния, у защищенных препаратами сурфактанта детей

менее выражены структурные изменения легочной ткани, регистрируемые на МСКТ.

4.4. Сравнительная оценка баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от тяжести заболевания.

С целью определения возрастной динамики суммы баллов МСКТ ОГП у детей с разной степенью тяжести течения БЛД, были выделены 3 подгруппы – с легким (n=24), среднетяжелым (n=117) и тяжелым (n=35) течением заболевания (таблица 4.7). В каждой подгруппе проанализированы средние значения массы тела и срок гестации на момент рождения (таблица 4.7).

Таблица 4.7.

Распределение недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от тяжести заболевания

	Легкое (n=24)	Среднетяжелое (n=117)	Тяжелое (n=35)
Пол			
Мальчики	13 (54,2%)	69 (59%)	24 (68,6%)
Девочки	11 (45,8%)	48 (41%)	11 (31,4%)
Масса тела при рождении (M± σ)г.			
	1397,3±591,6	1283,1±529,4	1174,34±533,8
Гестационный возраст (M± σ)нед.			
	29,96±2,85	28,79±2,84	29,97±2,9
Форма БЛД			

Новая	15 (62,5%)	58 (49,6%)	18 (51,4%)
Классическая	9 (37,5%)	59 (50,4%)	17(48,6%)
ЗТС			
Получили препарат сурфактанта при рождении	17 (70,8%)	80 (68,4%)	24 (68,6%)
Не получили препарат сурфактанта при рождении	6 (25%)	34 (29,1%)	9 (25,7%)
Нет данных	1 (4,2%)	3 (2,5%)	2 (5,7%)
Респираторная поддержка			
Длительность дополнительной оксигенации (сут)	От 28 до 86	От 28 до 240	От 28 до 510
ИВЛ + CPAP (сут)	От 3 до 45	От 1 до 120	От 2 до 135

Всего выполнено 222 исследования, из них детям с легким течением заболевания 26 исследований, со среднетяжелым - 145 и тяжелым течением – 51.

В подгруппу с легким течением заболевания вошли преимущественно глубоконедоношенные дети, рожденные до 32 недели гестации (75%), преобладали дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (66,7%), получившие ЗТС в 70,8 %. Новая форма БЛД была верифицирована у 62,5% детей. Все пациенты с легким течением БЛД имели сумму баллов по шкале балльной оценки менее 6, что согласуется с литературными данными, и связано с защитным эффектом сурфактанта и адекватной респираторной поддержкой. Эти данные свидетельствуют об уменьшении структурных нарушений легочной ткани у детей с глубокой недоношенностью при условии адекватной респираторной поддержки в раннем постнатальном периоде [56].

В подгруппу со среднетяжелым течением заболевания вошли дети со сроком гестации 23–36 недель, преобладали дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (76,1%), получившие ЗТС в 68,4 % случаев. По форме БЛД дети со среднетяжелым течением разделились примерно поровну, новая форма верифицирована у 49,6% (n=58), классическая - 50,4% (n= 59). Все пациенты со среднетяжелым течением БЛД имели сумму баллов МСКТ менее 10, что соответствует средней интенсивности структурных изменений легочной ткани.

Дети с тяжелым течением заболевания были преимущественно глубоконедоношенными с ЭНМТ (60,0%), из них ЗТС получили 68,6 %. Новая форма БЛД верифицирована у 51,4% детей (n=18). В первом полугодии жизни, дети с тяжелым течением заболевания имели средний балл по данным МСКТ ОГП - 12,64 (11-15 баллов). В динамике этот показатель становился меньше по мере роста ребенка в связи с регрессивным течением БЛД. Динамика суммы баллов по МСКТ ОГП у детей с БЛД в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста на момент исследования отражена на рисунке 4.9.

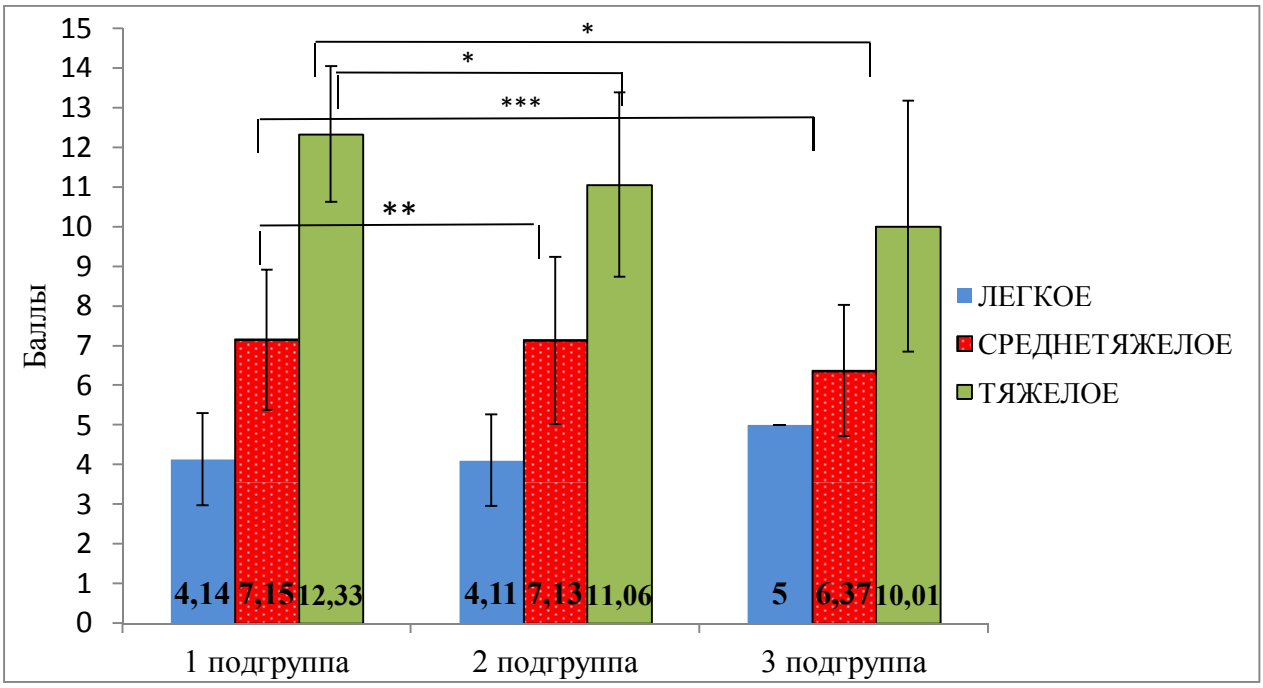


Рисунок 4.9. Динамика суммы баллов по МСКТ ОГП у детей с БЛД в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста на момент исследования.

*Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.*

Динамическая балльная оценка МСКТ ОГП у детей с БЛД с разной степенью тяжести бронхолегочного процесса позволила выявить, что сумма баллов МСКТ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания во всех возрастных подгруппах достоверно снижается в связи с регрессивным течением заболевания ($p < 0,05$, $p < 0,001$соотвественно). У детей с легким течением заболевания сумма баллов остается стабильной.

У детей с БЛД на первом году жизни (1 и 2 подгруппа) найдены статистически значимые различия ($p<0,01$) средних сумм МСКТ-баллов в зависимости от тяжести течения заболевания. У детей второго года жизни (3 подгруппа) разница сумм МСКТ – баллов была статистически не значима у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.

4.5. Корреляционный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания и суммы баллов мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости.

Поскольку полученные данные говорят о том, что функциональные изменения коррелируют с тяжестью течения БЛД, то, на наш взгляд, представляет интерес анализ взаимосвязи между функциональными изменениями респираторной системы и структурными изменениями легочной ткани, которые мы фиксируем по МСКТ ОГП.

Анализ взаимосвязи структурных и функциональных параметров у детей с БЛД проводился нами во втором полугодии жизни, после стабилизации клинического состояния. С этой целью нами были обследованы в динамике 28 недоношенных детей, сформировавших БЛД, у которых проведены оба исследования (ФСД и МСКТ ОГП). Между такими показателями ФСД, как tPTEF (время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе) и tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) и суммой баллов МСКТ ОГП

были найдены средние обратные корреляции (-0,584**/p=0,001 и -0,482**/p=0,008 соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей, имеющих выраженные нарушения бронхиальной проходимости, отраженные в снижении tPTEF (абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока) и tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе), отмечаются более выраженные структурные изменения, отраженные в увеличении суммы МСКТ – баллов по отечественной оценочной шкале.

Таким образом, объективное определение структурных изменений легочной ткани по рентгенологическим признакам отечественной шкалы их оценки позволяет верифицировать тяжесть течения заболевания у больных с бронхолегочной дисплазией. Сумма баллов МСКТ является тем самым критерием, который позволяет перевести качественную оценку компьютерных томограмм пациентов с БЛД в количественную, тем самым облегчая определение тяжести течения заболевания. Кроме того, с помощью корреляционного анализа взаимосвязи клинико-анамнестических факторов и рентгенологических изменений по МСКТ ОГП были выделены прогностические критерии тяжести течения БЛД, к которым относятся: продолжительность ИВЛ и дополнительной оксигенации, а также факт проведения ЗТС при рождении. Корреляционный анализ также подтвердил зависимость функциональных нарушений у пациентов с БЛД от степени выраженности структурных изменений в легких.

На основании современного клинико-инструментального обследования недоношенных детей с БЛД нами было подтверждено прогностическое значение выраженных структурных изменений легких, обуславливающих существенные нарушения респираторной функции данной категории больных на протяжении всего периода заболевания и при формировании его исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой дальнейшего снижения перинатальной, неонатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей [5, 12, 26, 55, 108, 116]. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз их жизни и здоровья стали оказывать последствия перинатальной патологии, в целом, и бронхолегочная дисплазия (БЛД), в частности.

На формирование и течение БЛД влияет много причин, включая гестационный возраст ребенка при рождении, методы респираторной поддержки, лекарственную терапию, осложненное течение перинатального периода и т. д. Находясь на стыке неонатологии и пульмонологии, проблема формирования и течения БЛД попадает в сферу интересов специалистов различного профиля. В последние годы варианты течения и клинико-функциональная оценка ее исходов являются одним из значимых направлений в научных исследованиях, как в нашей стране, так и за рубежом [12, 24, 43].

Оценка функциональных параметров респираторной системы в грудном возрасте имеет важное прогностическое значение. По данным зарубежных ретроспективных исследований, некоторые показатели флоуметрии спокойного дыхания (ФСД), полученные у детей первого года жизни, коррелируют с показателями функции внешнего дыхания (ФВД), измеренными у детей в старшем возрасте [113, 137]. В последние годы в педиатрическую практику внедрена медицинская технология «Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни» — принципиально новый эффективный метод исследования функции внешнего дыхания у пациентов раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем. Неоценимым преимуществом данного метода

является тот факт, что он не относится к инвазивным и позволяет проводить исследования в состоянии естественного сна, без медикаментозной седации, что исключает искажение функциональных показателей. Метод позволяет уже на первом году жизни проводить мониторинг параметров ФВД, сформировать группы риска по развитию рецидивирующей и хронической респираторной патологии (рецидивирующий и обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма), обеспечить дифференцированный подход к выбору терапии респираторных нарушений и контроль ее эффективности [37].

С момента описания БЛД, помимо клинико – анамнестических данных, существенную роль в диагностике формирования, течения и исходов заболевания играли рентгенологические критерии. Все исследователи единогласно отмечают тенденцию сохранения рентгенологических изменений у больных, перенесших БЛД в раннем детском возрасте, вплоть до 30-35 лет на фоне практически полного выздоровления и незначительных функциональных нарушений или полного их отсутствия [23, 123]. В настоящее время существуют большие возможности для обследования детей с БЛД на основе высокотехнологичных методов, внедренных в педиатрическую практику. «Золотым стандартом» в рентгенологическом обследовании пациентов с БЛД является мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости (МСКТ ОГП) высокого разрешения, поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует определению характера и объема поражения дыхательных путей [26, 27, 28]. МСКТ органов грудной полости может быть использована рентгенологами, неонатологами и пульмонологами для объективизации диагностики на этапах формирования, течения и исхода БЛД.

Несмотря на определенные достижения в изучении механизмов возникновения, вариантов течения и формирования исходов БЛД, остается значительный круг вопросов, требующих дальнейшего исследования. Новые исследования данного контингента больных с помощью современных

высокотехнологичных методов могут позволить выработать объективные критерии для прогнозирования течения заболевания.

Целью нашего исследования явилось определение клинического и прогностического значения показателей инструментального обследования при различных вариантах течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

В соответствии с целью и задачами работы в исследование были включены результаты ретроспективной оценки медицинской документации и проспективного клинического наблюдения за 263 недоношенными детьми в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Основную группу составили 222 ребенка с БЛД, 133 из них наблюдались в динамике. Дети были разделены на 3 подгруппы по возрастам на момент исследования (табл 2.4). Детям основной группы проводилась инструментально-лабораторная диагностика с помощью современных и неинвазивных высокотехнологичных методов (МСКТ ОГП и ФСД). С учетом исследований, проведенных в динамике, общее число МСКТ ОГП и ФСД исследований составило 222 и 156 соответственно.

В группу сравнения вошел 41 недоношенный ребенок без БЛД в возрасте до 1 года, сопоставимый по гестационному возрасту и массе тела при рождении с детьми основной группы первого года жизни (n=90). Проводилась оценка в динамике клинико-функционального состояния бронхолегочной системы с помощью метода ФСД. Было выполнено 44 исследования, из них в 2 возрастных подгруппах: в первом полугодии было проведено 32 исследования, во втором - 12 исследований.

Все пациенты с БЛД недоношенных, включенные в основную группу, находились в ремиссии заболевания. В первом полугодии жизни 80% из них получали базисную терапию будесонидом в дозе 500 мкг/сут, во втором полугодии жизни доля пациентов, нуждавшихся в плановой ингаляционной терапии, снижалась до 34 %, и только 5 % детей основной группы получали плановые ингаляции будесонида на втором году жизни. Ингаляции бронходилататоров вне обострения заболевания детям не проводились.

Статистический анализ полученных данных показал, что в результате окончательного перехода Российской Федерации в 2012 г. на новые критерии регистрации новорожденных детей, утвержденные Всемирной Организацией Здравоохранения, и повсеместное внедрение современной стратегии защиты легких недоношенных новорожденных привели к тому, что дети, рожденные до 32 недели гестации с ЭНМТ (42,7% в изучаемой группе) и ОНМТ (36,9% в изучаемой группе), получившие ЗТС при рождении (82,1% в изучаемой группе).

На фоне совершенствования методов реанимации и выхаживания недоношенных детей нами отмечено преобладание новой формы БЛД (56,3%) в исследуемой группе. Классическая форма БЛД встречалась реже (43,7%), в основном у детей, рожденных после 32 недели гестации и не получивших препараты сурфактанта при рождении.

Окончательный клинический диагноз устанавливался по результатам комплексной оценки клинических и лабораторных показателей в соответствии с клинико-анамнестическими и рентгенологическими критериями диагностики на основании следующего определения бронхолегочной дисплазии: полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии, протекающее с преимущественном поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляющееся зависимостью от кислорода в возрасте 28 и более суток жизни, бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью, с характерными специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и возможным регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

В комплексную респираторную терапию недоношенных на первых этапах выхаживания входили: искусственная вентиляция легких, применялась у 89,6%, в среднем длительность респираторной поддержки (ИВЛ, ИВЛ + CPAP) составила 29,52 суток, с максимумом до 135 суток. Кислородная зависимость у детей

сохранялась с максимальным сроком до 16,5 месяцев жизни, в среднем – 65,95 суток.

Объективная оценка состояния респираторной системы пациентов с БЛД проводилась с помощь двух современных высокотехнологичных методов – флоуметрии спокойного дыхания и мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости. Дети обследованы в динамике (1- 4 раз) во время плановых госпитализаций без признаков обострения бронхолегочного процесса в течение первых 2 лет жизни.

За рубежом активно используются более сложные неинвазивные методики оценки функции внешнего дыхания у детей раннего возраста, причем большинство исследований проводится в состоянии медикаментозного сна, что искажает функциональные показатели. Методы также требуют более дорогостоящего оборудования, требуют больше времени, особенно при наличии заболевания дыхательной системы.

Флоуметрия спокойного дыхания - принципиально новый эффективный метод исследования функции внешнего дыхания у пациентов раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем. Ребенок в состоянии естественного сна (без медицинской седации) дышал через респираторную маску, которая подключалась к пневмотахографу. Использовался педиатрический модуль «BabyBodyS» в составе программно-аппаратного комплекса «MasterScreen».

Поскольку одним из основных факторов, влияющих на паттерн дыхания у детей первого года жизни, является носовое дыхание, дети с любыми нарушениями носового дыхания, стридором, «хрипящим» дыханием из дальнейшего анализа исключались. В работу вошли результаты ФСД недоношенных детей с верифицированным диагнозом «бронхолегочная дисплазия», на момент исследования находившихся в стадии ремиссии заболевания.

Показатели, фиксируемые при флоуметрии спокойного дыхания, являются временными, скоростными и объемными. В нашей работе мы использовали основные объемные и временные параметры ФСД: TV - Объем дыхания, мл; RR - Частота дыхания (ЧД) в мин; TV/kg - Относительный объем дыхания, мл/кг = дыхательный объем (мл)/масса (кг); tI/tE - Отношение времени вдоха–выдоха (индекс дыхания); tPTEF - Абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе, с; tPTEF%tE - Отношение времени между началом выдоха и точкой пикового потока к полному времени выдоха (относительное время пикового потока на выдохе), %.

Детям из основной группы (n=113) было выполнено 156 ФСД – исследований, детям из группы сравнения (n=41) - 44 исследования. В первом полугодии было проведено 40 исследований, во втором - 66, на втором году жизни - 50. Пациенты с острыми респираторными заболеваниями, дети, имеющие ЛОР – патологию врожденного генеза, дети с тахипноэ (частота дыхания более 60 циклов/мин) и/или поверхностным дыханием на момент проведения флоуметрии были исключены из исследования.

Анализ динамики основных параметров ФСД показал (таблица 3.6), что респираторные функциональные нарушения у недоношенных детей с БЛД зависят от возраста пациента, постепенно нивелируясь по мере созревания легочных структур и стихания клинических проявлений заболевания на первом году жизни. Регрессивное течение БЛД определяет не только стабилизацию общего состояния ребенка, но и существенное улучшение функциональных возможностей его респираторной системы, начиная со второго полугодия жизни.

Нами показано, что на фоне стабилизации состояния и роста ребенка во втором полугодии жизни, отмечается быстрый прирост объема дыхания (TV), который продолжает увеличиваться на втором году жизни. Тенденцию нарастания нам демонстрируют относительный объем дыхания (TV/kg) и абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе (tPTEF). К 2 годам жизни частота дыхания (RR) урежается до показателей

доношенных детей. Относительные показатели, такие как индекс дыхания (tI/tE), относительное время пикового потока на выдохе (tPTEF%tE) к этому возрасту остаются практически неизменными, что позволяет их характеризовать как **стабильные** параметры для детей с БЛД без обострений бронхолегочного процесса.

Существенный интерес представляет проведенная оценка функциональных показателей респираторной системы у недоношенных детей в зависимости от формы БЛД (таблица 3.8). Объем дыхания (TV) имеет существенные отличия у недоношенных детей с новой и классической формой БЛД. Дети с классической формой БЛД к двум годам жизни имеют больший объем дыхания, что связано, скорее всего, с большей массой тела и большим сроком гестации при рождении. В определенной степени эти изменения могут быть связаны непосредственно с формой заболевания. С возрастом у недоношенных детей частота дыхания (RR) урежается, причем у детей с классической формой БЛД и более зрелыми легочными структурами это урежение значительней. Индекс дыхания (tI/tE), примерно одинаковый у детей с разными формами БЛД. Значения показателя tPTEF%tE, зарегистрированные у пациентов с разными формами БЛД в периоде ремиссии, остаются стабильными. Относительный объем дыхания (TV/kg) увеличивается на втором году жизни, в связи с ростом ребенка. Однако, эти тенденции в изучаемой группе больных не имели статистически значимого подтверждения, соответственно, достоверных различий функциональных показателей у детей с новой и классической формами БЛД в возрастных подгруппах не получено.

Кроме того, с целью определения влияния гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении на функциональные возможности его респираторной системы в каждой подгруппе пациентов проводился корреляционный анализ параметров ФСД с анамнестическими данными (таблица 3.7).

Хорошо известно, что степень недоношенности ребенка, сформировавшего БЛД, а также его масса тела при рождении во многом определяют тяжесть

течения заболевания, а, следовательно, и степень выраженности функциональных нарушений его дыхательной системы [126]. При корреляционном анализе были использованы только абсолютные параметры, т.к. относительные показатели ФСД (tI/tE, tPTEF%tE, TV/kg) не имели зависимости от гестационного возраста и МТ ребенка при рождении ($p>0,05$).

Нами было установлено, что такие абсолютные показатели, как tPTEF, TV имеют сильную и среднюю прямую, а RR отрицательную обратную корреляцию с массой тела и гестационным возрастом при рождении ($p<0,05$). У более крупных и более зрелых детей, соответственно эти показатели выше, и чем старше ребенок, тем они больше приближаются к показателям здоровых доношенных детей [147]. Эти корреляции подтверждают, что классическая форма БЛД у более зрелых и рожденных в более поздние сроки детей, характеризуются более высокими объемными показателями ФСД.

По итогам длительного клинико - инструментального наблюдения, временной показатель tPTEF%tE ФСД показал себя как наиболее информативный при оценке бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД. В первые 2 года жизни при функциональном обследовании вне обострения заболевания он колеблется в диапазоне 18,45 – 19,89 % (рис. 3.3), при том, что по данным литературы, этот показатель у доношенных детей без БЛД соответствует 26 - 29 % [147]. Полученные нами результаты говорят о том, что данный показатель наиболее точно отражает нарушения проходимости воздушного потока на уровне периферических бронхов, а также не имеет зависимости от возраста пациента на момент исследования. Таким образом, данный функциональный параметр может рассматриваться как диагностический маркер нарушений бронхиальной проходимости, характерных для патогенеза БЛД и лежащих в основе бронхообструкции у этих пациентов.

Выявление бронхообструкции, не определяемой аускультативно у детей с бронхолегочной дисплазией в периоде ремиссии заболевания, может помочь в прогнозировании течения патологического процесса, а, следовательно, сам

диагностический маркер tPTEF%tE может быть использован как прогностический фактор в оценке течения БЛД.

Несмотря на возрастную прибавку по объемным и временным показателям ФСД, 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.

С целью сопоставления функциональных возможностей дыхательной системы у недоношенных детей, проведен сравнительный анализ флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, в возрасте до 1 года, для чего из основной группы была выделена соответствующая возрастная подгруппа детей с БЛД (n=90).

Группу сравнения составили недоношенные дети без БЛД (n=41). В данной группе также преобладали мальчики (53,7%), основную часть составили дети с ЭНМТ и ОНМТ со сроком гестации при рождении до 28 недель (68,3%).

При оценке объема дыхания (TV), относительного объема дыхания (TV/kg), частоты дыхания (RR) в возрастных группах детей с/без БЛД статистически значимых различий не получено. У детей первого года жизни индекс дыхания (tI/tE) также достоверно не различался и изменялся в очень небольших пределах, фактически оставаясь стабильным на первом году жизни.

Достоверно выявлено снижение временных показателей tPTEF и tPTEF%tE у детей с БЛД в первом полугодии жизни, во втором полугодии данная тенденция сохраняется по сравнению с аналогичными показателями в группе недоношенных детей, не сформировавших БЛД (таблица 3.4).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило характерные респираторные изменения у недоношенных детей с БЛД, продемонстрировало высокую диагностическую информативность метода ФСД. Флоуметрическая оценка степени нарушения бронхиальной проходимости у детей с БЛД не только

расширяет диагностические возможности педиатра, но и может обеспечить контроль эффективности проводимой терапии при назначении ингаляционных муколитиков, бронходилататоров и кортикостероидов. Внедрение флоуметрии спокойного дыхания в педиатрическую практику позволит существенно улучшить оказание медицинской помощи пациентам с БЛД на амбулаторном и стационарном этапах.

Помимо функциональных нарушений, бронхолегочная система детей с БЛД имеет существенные структурные изменения, регистрируемые рентгенологически. В задачи нашего исследования входила оценка динамики рентгенографических данных у пациентов с БЛД с помощью современного высокотехнологичного метода лучевой диагностики МСКТ ОГП.

Для уточнения локализации и характера поражения легких у детей с БЛД МСКТ ОГП проводилась в фазе физиологического или медикаментозного сна, по строгим показаниям с интервалом в 6-24 месяцев с момента первого исследования [15].

Проведен анализ историй болезни и результатов МСКТ ОГП 176 недоношенных детей с БЛД в возрасте до 2 лет. Всего выполнено 222 КТ – исследования из них 1 раз – 136 детям, 2 раза – 37 детям, 3 раза – 4 детям. В возрастных подгруппах проведены МСКТ - исследования: в первом полугодии - 95, во втором - 81, на втором году жизни - 46.

Балльная оценка результатов МСКТ ОГП проводилась по отечественной шкале (патент на изобретение № 2401066) по 5 основным рентгенографическим признакам (степень пневматизации легочной ткани; архитектоника легочного рисунка по долям лёгких; перибронхиальные изменения легочной ткани; распространённость пневмофиброза; сердечно – сосудистые изменения). Согласно данной шкале, сумма баллов менее 5 соответствует легкому течению БЛД, от 6 до 10 баллов – среднетяжелому течению и от 11 до 15 баллов – тяжелому течению заболевания.

Анализ возрастной динамики суммы МСКТ – баллов у недоношенных детей с БЛД показал, что в подгруппе детей первого полугодия жизни средний балл МСКТ составил 7,85. Во втором полугодии средний балл МСКТ составил 7,62, у больных с БЛД на втором году жизни - 7,24. Таким образом, мы видим достоверное уменьшение среднего значения суммы МСКТ – баллов у пациентов с БЛД по мере их взросления ($p<0,01$). Оценка рентгенологических проявлений заболевания по данным балльной оценки МСКТ ОГП согласуется с представлениями о том, что рентгенографические признаки, отражающие стойкие нарушения структуры легких у детей с БЛД (пневмосклероз, буллы, перибронхиальные изменения), сохраняются у ребенка дольше, чем клиническая симптоматика заболевания [23].

При проведении корреляционного анализа между основными клинико-анамнестическими параметрами (степень тяжести БЛД, ИВЛ + CPAP и дополнительная оксигенация) пациентов с БЛД и средней суммой МСКТ – баллов в трех возрастных подгруппах, были выявлены их достоверные взаимосвязи (табл. 4.3).

Нами было установлено, что степень тяжести БЛД имеет прямую корреляцию с суммой баллов МСКТ ОГП. Длительность респираторной поддержки, включавшая в себя ИВЛ + CPAP и дополнительную оксигенацию, также имеет среднюю и сильную прямую корреляцию с суммой баллов МСКТ соответственно, то есть агрессивные факторы реанимации в значительной степени определяют выраженность структурных изменений легочной ткани и тяжесть течения заболевания.

При анализе особенностей структурных изменений легких у детей с новой ($n=91$) и классической ($n=85$) формами заболевания показано, что сумма баллов МСКТ при классической форме БЛД во всех возрастных подгруппах превышала сумму баллов МСКТ у детей с новой формой БЛД (рис. 4.7). Однако, достоверных различий в сумме МСКТ-баллов у детей с новой и классической формами БЛД на первом году жизни (1 и 2 подгруппы) не получено, на втором году жизни (3 подгруппа) эта разница была статистически значимой ($p<0,05$). Дети с новой

формой БЛД к 2м годам жизни демонстрируют тенденцию к снижению суммы баллов МСКТ ОГП и, соответственно, имеют более легкие варианты течения бронхолёгочной дисплазии.

Для оценки влияния заместительной терапии сурфактантом (ЗТС) при рождении на бронхолегочную систему недоношенных детей на основании балльной оценки МСКТ ОГП, были выделены подгруппы пациентов с БЛД, которым применялся сурфактант при рождении, и пациентов, которым введение сурфактанта не проводилось. Проведение ЗТС осуществлялось строго по протоколу выхаживания недоношенных детей и зависело от срока гестации при рождении [30].

Анализ в возрастном аспекте показал увеличение длительности периода выраженных рентгенологических изменений по данным МСКТ ОГП у детей без ЗТС по сравнению с детьми после применения сурфактанта, у которых отмечалось стабильное уменьшение суммы баллов МСКТ ОГП, начиная со второго полугодия жизни с 8,4 до 6,8 к 2 годам жизни. Следовательно, дети, получившие ЗТС при рождении, имеют тенденцию к формированию более легких вариантов течения бронхолёгочной дисплазии с менее выраженными структурными изменениями (максимальная сумма МСКТ – баллов к 2 годам жизни составили 6,86±2,3). У больных БЛД, не получивших сурфактант при рождении, максимальная сумма баллов к 2 годам жизни составила 8,45±3,44 (рис. 4.8).

С целью определения возрастной динамики суммы баллов МСКТ ОГП у детей с разной степенью тяжести течения БЛД, были выделены 3 подгруппы – с легким (n=24), среднетяжелым (n=117) и тяжелым (n=35) течением заболевания (таблица 4.7).

Динамическая балльная оценка МСКТ ОГП у детей с БЛД с разной степенью тяжести бронхолегочного процесса позволила выявить, что сумма баллов МСКТ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания во всех возрастных подгруппах достоверно снижается в связи с регрессивным

течением заболевания ($p < 0,05$, $p < 0,001$соотвественно). У детей с легким течением заболевания сумма баллов остается стабильной.

У детей с БЛД на первом году жизни (1 и 2 подгруппа) найдены статистически значимые различия ($p<0,01$) средних сумм МСКТ-баллов в зависимости от тяжести течения заболевания. У детей второго года жизни (3 подгруппа) разница сумм МСКТ – баллов была статистически не значима у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.

Поскольку полученные данные говорят о том, что функциональные изменения коррелируют с тяжестью течения БЛД, то, на наш взгляд, представляет интерес наличие зависимости между функциональными изменениями респираторной системы и структурными изменениями легочной ткани, которые мы фиксируем по МСКТ ОГП.

Анализ взаимосвязи структурных и функциональных параметров у детей с БЛД проводился нами во втором полугодии жизни, после стабилизации клинического состояния. С этой целью нами были обследованы в динамике 28 недоношенных детей, сформировавших БЛД, у которых проведены оба исследования (ФСД и МСКТ ОГП). Между такими показателями ФСД, как tPTEF (время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе) и tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) и суммой баллов МСКТ ОГП была найдена средняя обратная зависимость ($r=-0,584/p=0,001$ и $r=-0,482/p=0,008$ соответственно), что свидетельствует о том, что у детей, имеющих выраженные нарушения бронхиальной проходимости, отраженные в снижении tPTEF и tPTEF%tE, отмечаются более выраженные структурные изменения, проявляющиеся в увеличении суммы МСКТ – баллов по отечественной оценочной шкале.

Таким образом, современные технологические возможности позволяют подробно оценить функциональное состояние респираторной системы недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, а также структурные нарушения легочной ткани у данной категории больных. Являясь высокоинформативными и неинвазвными методами, флоуметрия спокойного

дыхания и мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости позволяют обследовать детей раннего возраста, включая грудных детей, независимо от тяжести их состояния. Проведение комплексного функционально-рентгенологического обследования недоношенных детей с БЛД позволило выявить диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости на периферическом уровне у данного контингента больных, оценить возрастную динамику основных объемных и временных функциональных показателей, провести объективную оценку структурных изменений легочной ткани у больных с БЛД по отечественной балльной шкале, а также выявить основные клинико-анамнестические, функциональные и рентгенологические параметры, которые могут быть использованы при оценке тяжести течения бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных преждевременно. Объективизация диагностических подходов к оценке течения БЛД имеет прогностическую направленность и может быть использована в широкой педиатрической практике.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение современной «стратегии защиты легких» у недоношенных новорожденных привело к тому, что в настоящее время среди пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, преобладают дети, рожденные до 32 недели гестации с экстремально низкой (42,7% в изучаемой группе) и очень низкой массой тела (36,9% в изучаемой группе), получившие ЗТС при рождении (82,1% в изучаемой группе). На современном этапе преобладающей формой БЛД является новая (56,3% в изучаемой группе). Классическая форма БЛД встречается реже (43,7% в изучаемой группе), в основном у детей, рожденных после 32 недели гестации и не получивших препараты сурфактанта при рождении.

2. Выраженность нарушений функции внешнего дыхания по результатам флоуметрии спокойного дыхания (ФСД) у недоношенных детей с БЛД зависит от гестационного возраста, массы тела при рождении и формы заболевания, а также от возраста пациентов на момент проведения исследования. Наиболее выраженные изменения абсолютных показателей ФСД отмечаются в первом полугодии жизни у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ при рождении, сформировавших БЛД новой формы.

3. Полученные результаты ФСД-исследования свидетельствуют о стойком нарушении бронхиальной проходимости на периферическом уровне у детей с БЛД первых двух лет жизни вне обострения заболевания. Показатель tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе в %) $\leq$ 20% может рассматриваться как диагностический маркер бронхообструктивных изменений при БЛД, вне зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении на протяжении первых двух лет жизни ребенка.

4. По мере роста недоношенного ребенка с БЛД и созревания структур его респираторной системы отмечается положительная динамика абсолютных показателей ФСД, что соответствует представлениям о регрессивном течении бронхолегочной дисплазии и является прогностически благоприятным. Сравнительная оценка показателей ФСД у недоношенных детей,

сформировавших и не сформировавших БЛД, свидетельствует о достоверном снижении абсолютного времени между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе (tPTEF, сек), а также относительного времени пикового потока на выдохе (tPTEF%tE) в первом полугодии жизни у детей с БЛД с сохранением той же тенденции во втором полугодии жизни.

5. На основании балльной оценки МСКТ ОГП подтверждено уменьшение структурных изменений бронхолегочной системы у недоношенных детей с БЛД, проявляющееся в достоверном снижении средней суммы баллов МСКТ ОГП по мере роста ребенка с 9,54 в первом полугодии жизни до 7,54 к 2 годам на фоне стабилизации клинического состояния, что согласуется с регрессивным характером течения заболевания и может рассматриваться как прогностически благоприятный фактор. Структурные изменения в легких на втором году жизни наиболее выражены при тяжелом течении классической БЛД.

6. Применение заместительной терапии препаратами сурфактанта недоношенным новорожденным привело к снижению интенсивности фиброзирования легочной ткани, отражающемуся в более выраженном уменьшении суммы баллов МСКТ ОГП у детей с БЛД на протяжении первых двух лет жизни, по сравнению с детьми не получившими ЗТС при рождении (6,55 и 7,88 соответственно, p=0,05).

7. Обратные средние корреляции между суммой баллов МСКТ ОГП и такими показателями ФСД, как tPTEF (абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе) и tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) у недоношенных детей с БЛД во втором полугодии жизни (-0,584**/p=0,001 и -0,482**/p=0,008 соответственно) отражает взаимосвязь функциональных и структурных нарушений респираторной системы при данном заболевании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение ФСД в практику неонатальных и пульмонологических стационаров позволит проводить объективную оценку функции внешнего дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией, не способных к сотрудничеству с исследователем по возрасту. Метод может быть использован для диагностики бронхообструктивного синдрома и оценки эффективности его лечения у детей с БЛД, параметр tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) может рассматриваться как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости у данного контингента больных.

2. Рекомендовано проведение ФСД с целью выявления бронхообструкции, не определяемой аускультативно у детей с бронхолегочной дисплазией в периоде ремиссии заболевания, с целью прогнозирования течения патологического процесса, а, следовательно, сам диагностический маркер tPTEF%tE может быть использован как прогностический фактор в оценке течения БЛД.

3. В крупных медицинских центрах с высокотехнологичным оснащением (МСКТ) рекомендуется объективизация оценки рентгенологических изменений у недоношенных детей, получавших респираторную поддержку в неонатальном периоде. Отечественная универсальная шкала балльной оценки рентгенологических изменений при различных вариантах течения БЛД по данным МСКТ ОГП рекомендована к использованию для верификации диагноза бронхолегочной дисплазии (патент на изобретение № 2401066).

4. Совокупность объективных данных, полученных при проведении комплексного обследования пациентов с БЛД с использованием высокотехнологичных методов флоуметрии спокойного дыхания и мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости, позволяет прогнозировать течение БЛД и проводить коррекцию тактики ведения пациента с целью уменьшения клинических проявлений заболевания. При значении tPTEF%tE (относительное время пикового потока на выдохе) ниже 20% и сумме

баллов МСКТ ОГП более 10 прогнозируется тяжелое течение БЛД с возможным исходом в хронический бронхолегочный процесс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алавердян, Л.С. Динамика заболеваемости новорожденных в Ставропольском крае в 2001-2012 гг. (по материалам ставропольского краевого клинического перинатального центра) / Л.С. Алавердян, Т.В. Железнякова, Л.Я. Климов, И.В. Тищенко // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: Материалы VI Всероссийского образовательного Конгресса (Москва, 26-29 ноября 2013г). М., 2013. –С. 58-59.

2. Актуальные проблемы неонатологии / под ред. Н.Н Володина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.

3. Алтунин, В.В. Особенности респираторного паттерна и диагностическая информативность флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Алтунин Виктор Викторович. – Москва, 2008. - 46с.

4. Алтунин, В.В. Сравнительная оценка показателей внешнего дыхания у доношенных и недоношенных детей 1-го года жизни с перинатальной патологией, по данным методики анализа спокойного дыхания / В.В. Алтунин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. - № 3. – С. 6-7.

5. Антонов А.Г. Дыхательные расстройства у новорожденных // Национальное руководство по неонатологии. – Москва, 2007.- Гл. 26. - С.246-287.

6. Бабак, О.А. Бронхолегочная дисплазия: методические рекомендации / О.А. Бабак, Н. Воронцова, Н.А. Геппе. – Москва : Издательство ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. - 56с.

7. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. - 2012. - Т.91, № 2. — С.9-14.

8. Баранов, А.А. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Куличенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2011. – Т.8, №6. – С. 61-66.

9. Басаргина, М.А. Значение матриксных металлопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: дис. … канд. мед. наук : 14.00.09 // Басаргина Милана Александровна. – Москва, 2009. -109 с.

10. Богданова, А.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (5). – С. 262-264.

11. Богданова, А.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская, С.Д. Попов и др. // Пульмонология.-2002.-№1.-С.28-32.

12. Богданова, А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская // Методические рекомендации МЗ РФ. – СПб. -2004. 16 с.

13. Богданова, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей / А.В. Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Спец-лит, 2004. – С. 263-285.

14. Бронхолегочная дисплазия: методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. – 56 с.

15. Введение детей с бронхолегочной дисплазией : федеральные клинические рекомендации / Союз педиатров России, Российская ассоц. специалистов перинатальной медицины. – Москва: ПедиатрЪ, 2014. – 52 с.

16. Воеводина, Е.В. Течение неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е.В. Воеводина, Т.И. Зубцова, Н.В. Костычева // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. IX Российского конгр. – М., 2010. – С. 184.

17. Володин, Н.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. -2003. -№2. С.11-15.

18. Волянюк, Е.В. Респираторная патология у недоношенных детей в раннем возрасте / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. -2013.№ 6(1). С. 82-85.

19. Голобородько, М.М. Распространенность и факторы риска формирования болезней мелких бронхов у детей на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Голобородько Мария Михайловна. – СПб., 2009. – 20 с.

20. Давыдова, И.В. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания / И.В. Давыдова, А.В. Аникин, О.В. Кустова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2015. – Т.14,№4. - С.514-518.

21. Давыдова, И.В. Динамика КТ-признаков бронхолегочной дисплазии в исходе заболевания / И.В. Давыдова, О.В. Кустова // материалы XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Москва, ноябрь, 2009г.). – М., 2009. – С. 140-141.

22. Давыдова, И.В. Муколитическая терапия у детей раннего возраста / И.В. Давыдова, Т.В. Турти, В.В. Алтунин // Педиатрическая фармакологияю. - 2013. -№10. -С.91-93.

23. Давыдова, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.08 / Давыдова Ирина Владимировна.- М., 2010. - 48с.

24. Давыдова, И.В. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении / И.В. Давыдова, Л.С. Намазова-Баранова, В.В. Алтунин, О.В. Кожевникова [и др.] // Педиатрическая фармакология.-2014. -№11. -С.42-51.

25. Дегтярева, Е.А. Легочная гипертензия и «легочное сердце» у детей с бронхолегочной дисплазией: частота, факторы риска, терапия / Е.А. Дегтярева, Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева и др. // Детская кардиология 2012: Тезисы VII Всероссийского Конгресса (Москва, июнь, 2012г.)- М., 2012.-С. 230-1.

26. Дементьева, Г.М. Болезни бронхолегочной системы у новорожденных: Лекция // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. Приложение - 2004.-С. 60-75.

27. Дементьева, Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии / Г.М. Дементьева // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 6-12.

28. Зайцева, Н. О. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у младенцев с бронхолегочной дисплазией в аспекте профилактики легочного сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Зайцева Наталья Олеговна. – М., 2013. - 144 с.

29. Ивашкин, В.Т. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем // Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Российский журнал гастроэнерологии, гепатологии, колопроктологии. -2000. №4. – С.16-21.

30. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: методическое письмо / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Детярев.- М., 2011. - 36 с.

31. Ионов, О.В. Что делать, когда CPAP малоэффективен? Фокус на комбинацию сурфактант + CPAP [Электронный ресурс] / О.В. Ионов // Вопросы педиатрии. -2014. URL: http://mdtube.ru/videos/2029 (дата обращения 09.11.2014).

32. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. – 18 с.

33. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. …канд. мед. наук: 14.00.09 / Козарезов Станислав Николаевич. – Минск, 2010. – 20 с.

34. Кравцова, А.Г. Активность системы эластазы и ее ингибиторов при нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких: автореф. дис. …канд. мед. наук : 14.00.09 / Кравцова Алина Геннадьевна – Москва. – 2007. -23с

35. Намазова-Баранова, Л.С. Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии / Л.С. Намазова-

Баранова, И.В. Давыдова, Т.В. Турти [и др.] // Педиатрическая фармакология.- 2011. -Т.8,№4. -С.92–100.

36. Намазова-Баранова, Л.С. Строение и возрастные особенности кожных покровов, дыхательных путей и пищеварительного тракта у детей / Л.С. Намазова-Баранова // Аллергия у детей: от теории к практике: Л.С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева, М.В. Рязанов - Москва, 2010 – 2011. – Гл.2.- С. 20-79.

37. Намазова-Баранова, Л.С. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни: методические рекомендации / Намазова-Баранова Л.С. [и др.] – Москва: ПедиатрЪ, 2012. – 31 с.

38. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.Я. Волгина, В.Д. Менделевич. - М.: ООО «Информпресс-94», 2001. - С. 188.

39. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации / Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 2. – С. 18-22.

40. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д.Ю. Овсянников, Н.И. Петрук, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2004. - № 1. – С. 91-94.

41. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.09 / Овсянников Дмитрий Юрьевич. – М., 2010. – 48 с.

42. Овсянников, Д.Ю. Возможности высокоразрешающей Компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. - 2010. – Т.89,№1- С.56-60.

43. Овсянников, Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце – осложнения бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – № 5 (4). – С. 5-13.

44. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей / Д.Ю. Овсянников, под ред. Л.Г. Кузьменко – М.: МДВ, 2010. – 152 с.

45. Павлинова, Е.Б. Бронхофонография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Е.Б. Павлинова, Т.В. Оксеньчук, Л.А. Кривцова // Бюллетень сибирской медицины. -2011. №14.-С.123-129.

46. Панов, П.В. Перинатальный анамнез и генетические аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных младенцев [Электронный ресурс] / П.В. Панов, Э.Н. Ахмадеева, Л.Д. Панова, Д.Э. Байков // Практическая медицина. -2014. Т.7, №13. URL: http://pmarchive.ru/perinatalnyj-anamnez-i-geneticheskie-aspekty-formirovaniya-bronxolegochnoj-displazii-u-gluboko-nedonoshennyx-mladencev.

47. Панов, П.В. Перинатальные и иммуногенетические факторы риска бронхолегочной дисплазии: автореф. дисс. …канд. мед. наук : 14.01.08 / Панов Павел Владимирович. - Уфа. – 2014. -23с.

48. Панченко, А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : автореф. дисс. …докт. мед. наук : 14.03.03 / Панченко Александра Сергеевна. – Иркутск, 2015. - 43 с.

49. Роль рентгенологических шкал в оценке степени тяжести бронхолегочной дисплазии / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.В. Горбунов [и др.] // Материалы I Международного конгресса по перинатальной медицине. – М., - 2011. – С. 66-67.

50. Руководство по неонатологии / под ред. Г.В. Яцык. - М.: Гардарики, 2004. – 335 с.

51. Рындин, А.Ю. Современная сурфактантная терапия у новорожденных / А.Ю. Рындин, О.В. Ионов // Consilium Medicum. –2010. - №3. – С.11–15.

52. Рюмина, И.И. Организация медицинской помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью / И.И. Рюмина // Пульмонология. - 2002. -№2. - С.16-19.

53. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. - М: Изд-я группа «ГЭОТАР-Медиа», - 2006. – 448с.

54. Смагин, А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей (оптимизация диагностики и лечения): автореф. дис. …канд. мед. наук: 14.00.09 / Смагин Александр Юрьевич. – Екатеринбург, 2004.- 23с.

55. Современные медико-социальные проблемы неонатологии / Под. ред. А.А. Баранов, Г.В. Яцык. – М.: ПедиатрЪ, -2015. -352с.

56. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: руководств для практикующих врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой – Барановой, И.В. Давыдовой. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 176 с.

57. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии: пат. 2401066 Рос. Федерация / Г.В. Яцык, И.В. Давыдова, О.В. Кустова [и др.]. – № 2008152138/14; заявл. 29.12.2008; опубл. 10.10.2010.

58. Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: пат. 2416388 Рос. Федерация / А.Ю. Рындин, А.Г. Антонов. – № 2009132041/14; заявл. 20.04.11; опубл. 20.04.11, Бюл. № 11.

59. Старевская, С.В. Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения / С.В. Старевская // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - М., 2010. – С. 464.

60. Степанова, О.А. Респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных: современная тактика терапии и профилактики / О.А. Степанова // Практическая медицина. -2010. Т.6,№45. – 84-87.

61. Суханова, Л.П. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения [Электронный ресурс] / Л.П. Суханова // Социальные аспекты здоровья населения. - 2013. - № 3 (31). - Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/483/30...(дата обращения 09.07.2013).

62. Тресорукова, О.В. Оценка функционального состояния дыхательной системы новорожденных детей по результатам бронхофонографии / О.В. Тресорукова // Вопр. совр. педиатрии. -2007.-Т.6, №5. –С.115-117.

63. Тресорукова, О.В. Функциональное состояние дыхательной системы у недоношенных детей по результатам бронхофонографического исследования: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Тресорукова Ольга Витальевна. – Москва, 2007. - 20с.

64. Топографическая анатомия детского возраста / И.А. Баландина [и др.] – Ростов н/Д: Феникс, 2007. -221с.

65. Федин, А.Н. Физиология респираторной системы / А.Н. Федин, А.Д. Ноздрачев, И.С. Бреслав. - С-Пб.: изд-во С-Петербург. ун-та, 1997. - 188с.

66. Фурман, Е.Г. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью метода прерывания потока / Е.Г. Фурман [и др.] // Пульмонология. – 2009. – №1. – С. 24-28.

67. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2-х т. / Н.П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2004.- Т. 1.- С. 608.

68. Шаповалова, В. В.. Значения спиральной компьютерной томографии в определении степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста / В.В. Шаповалова // Scientific Journal «ScienceRise». -2015. –Т.3, №11. - С.100-105.

69. Шишко, Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учебно-методическое пособие для врачей / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович. – Минск, 2006. – 32 с.

70. Яцык, Г.В. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде / Г.В. Яцык, И.В. Давыдова, Е.Н. Цыгина [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 3. – С. 62-65.

71. Яцык, Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатиальной аптологии новорожденных детей / под. ред. Г.В. Яцык. – М.: ПедиатрЪ.- 2012. - 155с.

72. Яцык, Г.В. Состояние здоровья детей первого года жизни в России / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова // Правда ребенка. 2004.- №1. -С.42-43

73. Abman, S. Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: an NHLBI working group report / S. Abman [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2009. – Vol. 44. – P. 2-13.

74. Allen, J. American Thoracic Soeciety Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen., R. Zwerding, Ehrenkranz R. [et al.] // Am. J.Respir. Crit. Care Med. -2003. –Vol.168.-P.356-96.

75. American Academy of pediatrics: Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics. -2002; -Vol.109,N 2.-P.330-338.

76. Aquiono, S L. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older and adults with bronchopulmonary dysplasia / S.L. Aquiono, M.S. Schechter, C. Chiles [et al] // Am. J. Roentgen. – 1999. – Vol.173. – P.953 – 967.

77. Aukland, S.M. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivos of extreme preterm berth / S.M. Aukland, K. Rosendahl, C.M. Owens [et al] // Thorax. -2009. Vol.64. –P.405-410.

78. Awasthi, S. Surfactant Proteins A and D in Premature Baboons with Cronic Lung Injuri (BDP) / S. Awasthi, J. Coaison, E. Crouch [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P.942-949.

79. Baibarina, E. The modern approaches to newborn resuscitation and ventilation support / 4 – th Europediatrics. – Moscow, 2009. – P.7

80. Bancalary, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalary, N. Claure, I.R.S. Sosenko // Sem. Neonatol. – 2003. – Vol. 8. – P. 63-71.

81. Bisgaard, H. Pletizmographic measurements of specific airway resistance in young children / H. Bisgaard, K.G. Nielsen // Chest. – 2005.- Vol.128.- P.355-362.

82. Bland, R.D. Dysregulation of pulmonary elastin synthesis and assembly in pretern lambs with chronic lung disease / R.D. Bland, L. Xu, R. Ertsey [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2007. – Vol.292, N6. – P. 1370-1384.

83. Blencowe, H. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // Reprod. Health. – 2013. –Vol. 10(Suppl. 1): S2.

84. Bulow, R. Von der Mathematisch-Naturwissenschatlichen Fakult der Rheinisch-Westflischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte / R. Bulow // Dissertation. - 2008. – P.19-20.

85. Ca-puto, S. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil / S. Ca-puto, G. Furgolo [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2010. – Vol.11, № 9. – P.704-706.

86. Castile, R. Adult-type pulmonary function tests in infants without respiratory disease / R. Castile, D. Filbrun, R. Flucke [et al.] // Pediatr. Pulmonol.-2000. -Vol.30. –P.215–227.

87. Costeloe, K.L. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) / K.L Costeloe, E.M Hennessy, S Haider [et al] //. BMJ. – 2012. 345*:* e7976.

88. Davis, J.M. Bronchopulmonary dysplasia / J.M. Davis, W.N. Rosenfeld // Avery's Neonatology / ed. by M.G. MacDonald [et al.]. – NY: Lippincott William & Wikins, 2005. – P. 578-99.

89. Davydova, I. Respiratory care in children with bronchopulmonary dysplasia / I. Davydova, T. Turti // Evidence-based child health. Vienna, 23-26 June.-2011.-Vol. 6.-P.14.

90. Dezateux, C. A. Lung development and early origins of childhood respiratory illness / C. Dezateux, J. Stocks // Br. Med. Bull.-1997. –Vol.53.-P.40–57.

91. Dezateux, C.A. The Relationship Between tPTEFtE and Specific Airway Conductance in Infancy / C.A. Dezateux, J. Stocks, I. Dundas // Pediatric Pulmonology. -1994. –Vol.18.-P.299-307.

92. Edwards, L.J. Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research / L.J. Edwards // Pediatr. Pulmonol. -2000. –Vol.30. – P.330–344.

93. Engle, W.A. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant Replaycement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate / W.A. Engle // Pediatrics. - 2008. – Vol.121.-P.419-432.

94. Fanaroff, A.A. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A. A. Fanaroff, B. J. Stoll, L. L. Wright [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. -2007. Vol. 196. -P.141–148.

95. Feldman, D.M. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates / D.M. Feldman, J. Carbone, L. Belden [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, N3. – P.284

96. Figueras-Aloy, J.Q. SEN1500 Spanish Neonatal Newtwork. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivos among 23-to 28-week gestational age preterm infants / J.Q. Figueras-Aloy, M.M. Serrano, J.P. Rodriguez, C.F. Perez [et al.]// Am.J. Perinatol. – 2005. –Vol.22,N 8.-P. 441-448.

97. Finer, N.N. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh [et al.] // Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N. Engl. J. Med. – 2010.- Vol.362. - P. 1970-79.

98. Finlay, G.A. Elastin and collagen remodelin in emphysema scanning electron microscopy study / G.A. Finlay, l M.D. O'Donnel, C.M. O'Connor [et al.] // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol.149. – P. 1405-1415.

99. Frey, U. Forced oscillation technique in infants and young children / U. Frey // Pediatr. Respir. Rev. -2005. –Vol.6. –P.246–254.

100. Frey, U. Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Specifications for equipment used for infants pulmonary function testing / U. Frey , J. Stocks, F. Coates [et al] // Eur. Respir. J.-2000. –Vol.16. –P.729-738.

101. Fuchs, S. Improved system for ultrasonic measurement of functional residual capacity and ventilation inhomogeneity / S. Fuchs, C. Buess, M. Gappa. // Eur. Respir. J.-2005.-P.26 - 38.

102. Fuchs, S. Multiple breath washout (MBW) for assessment of functional residual capacity (FRC) using an ultrasonic flowmeter – a pilot study / S. Fuchs, S. Gerlach, M. Gappa // Eur. Respir. J.- 2003.-Vol.22,N45.-P.3838-11.

103. Gappa, M. Lung function testing respiratory disorders and chronic lung disease of infancy: lung and chest-wall mechanics / M. Gappa, J. Pillow, J. Allen // Pediatr. Pulmonol.-2006.-Vol.41.-P.291-317.

104. Gappa, M. Lung growth and development after preterm birth: further evidens / M. Gappa, J. Stocks, P. Merkus // Am. J. Respir. Crut. Care. Med.- 2003.-Vol.168.- P.399-400.

105. Gappa, M. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques / M. Gappa, A.A. Colin, I. Goetz [et al.] // Eur. Respir. J.-2001.-Vol.17.-P.141-148.

106. Geary, C. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: A historical cohort study / C. Geary, M. Caskey, R. Fonseca, M. Malloy // Pediatrics. -2008. -Vol.121. -P.89–96.

107. Goepel, W. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV) / W. Goepel, A. Kribs, A. Ziegler, R. Laux [et al.] // An open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011. -Vol. 378. -P. 1627–1634.

108. Greenough, A. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts / A. Greenough, S. Kotecha, E. Vrijlandt // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 37. – P. 217-33.

109. Groneck, P. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease / P. Groneck, J. Schmale, V. Soditt [et al.] // Pediatr. Pulmonol. -2001. -Vol.31. -P.331–338.

110. Hack, M. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network / M. Hack, J.D. Horbar, M.H. Malloy [et al] // Pediatrics. -1991.Vol. 87. -P. 587-597.

111. Hall, GL. Contribution of nasal pathways to low frequency respiratory impedance in infants / G.L. Hall, Z. Hantos, J.H. Wildhaber, P.D. Sly // Thorax.-2002.-Vol.57.-P.396–399.

112. Hall, GL. Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques / G.L. Hall, Z. Hantos, J.H. Wildhaber [et al] // Thorax.-2001.-Vol.56.-P.42–47.

113. Hammer, J. Pediatric Pulmonary Function Testing / J. Hammer, E. Eber [et al.] // Progress in Respiratory Research.Vol.33. Karger, Basel. 2005.-290p.

114. Heland G., Lodrup Carlsen K.C., Sandvik L. et al. Reduced Lung Function at Birth and the Risk of Asthma at 10 Years of Age. New England Journal of Medicine. 2006; 355: 1682-1689

115. Jacob, S.V. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia / S. V. Jacob, L.C. Lands, A.L. Coates // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-1997. –Vol.155. –P.1925-1929.

116. Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalary // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723-29.

117. Jobe, A.H. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // Clin. Perinatol.- 2009. – Vol. 36. № 1.- P. 177-188.

118. Kribs, A. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data / A. Kribs., C. Hartel, E. Kattner, M. Vochem [et al.] // Clin. Paediatr.-Vol.222.-P.13-17.

119. Kubota, J. Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia: reproducibility and clinical correlation / J. Kubota, Y. Ohki, M. Sakurai [et al.] // Radiat. Med. -1998.-Vol.16.- P.167–174.

120. Kugelman, A. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia / A. Kugelman, M. Durand // Pediatr. Pulmonol. -2011. -Vol.46. -P.1153–1165.

121. Lødrup Carlsen, K.C., Carlsen K.-H. Tidal breathing measurements / J. Hammer, E. Eber [et al.]. In: Peadiatric Pulmonary Function Testing. Progress in Respiratory Research.Vol.33 // Karger, Basel. -2005.-P.10–20.

122. Lum, S. 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.

123. Mahut, B. Chest computed tomography finding in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function / B. Mahut, J. De Blic, S. Emond, [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Edu. –2007.-Vol.92,N6.- P.459-464.

124. Masayuki, O. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia / O. Masayuki, N. Shunji, Y. Hidetake [et al.] // J. Pediatr.-2008.-Vol.152.-P.90-95.

125. May, C. Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia / C. May [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2011. –Vol.96. –P. 1014– 1019.

126. Merkus, P.J. Lung development from infancy to adulthood / P.J. Merkus, A.A. Hislop // Respiratory Diseases in Infants and Children. 2006. - Ch. 2. - P.8-21. - (European Respiratory Socitey Monograph; Vol. 37.)

127. Morley, C.J. Volume-limited and volume-targeted ventilation / C.J. Morley // Clin. Perinatol. – 2012. – Vol. 39. – P. 513-23.

128. Northway, W.H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia / W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 357-68.

129. Nguyen, T.T. New reference equations to improve interpretation of infant lung function / T.T. Nguyen, A.F. Hoo, S. Lum, A. Wade [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2012.-Vol.48,N4.-P.370-380.

130. Palta, M. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants/ M. Palta, M. Sadek, J.H. Barnet [et al] // Newborn Lung Project. J. Pediatr. - 1998. Vol. 132. – P. 57–62.

131. Panchenko, A.S. Bronchopulmonary dysplasia: causes of forming and morphology of pulmonary tissue A.S. / A.S. Panchenko, I.N. Gaimolenko, O.A. Tikhonenko, A.B. Ignatieva // (Chita State Medical Academy), Russia. -2012. Vol.2.-P. 42-46.

132. Panchenko, A.S. Bronchopulmonary dysplasia: treatment, diagnostics, results (Chita State Medical Academy) / A.S. Panchenko, I.N. Gaimolenko, O.A. Tikhonenko, A.B. Ignatieva // Russia.- 2013. Vol.1. –P. 175-183.

133. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / M.X. Rajas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – № 2. – CD000510.

134. Roberts, D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, S. Dalziel // Cochrane Database Syst. Rev. - 2006: CD004454.

135. Robin, B. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia / B. Robin, Y.J. Kim, J. Huth [et al.] // Pediatr. Pulmonol.-2004. -Vol.37. –P.236–242.

136. Sandri, F. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with a nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora [et al.] // Pediatrics . -2010.-Vol.125. –P.1402-1409.

137. Sarria, E.E. Computed tomography score and pulmonary function in infants with chronic lung disease of infancy / E.E. Sarria, R. Mattiello, L. Rao, M.R. Wanner [et al.] // Eur. Respir. J.-2011.Vol.38. –P.918–923.

138. Saugstad, OD. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis / OD. Saugstad, D. Aune // Neonatology. -2011. -Vol.100. -P.1–8.

139. Saugstad, OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia / OD. Saugstad // J. Perinat. Med. -2010. -Vol.38. -P.571–577.

140. Seger, N. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // Cochrane Database Syst. Rev.- 2009: CD007836.

141. Shin, S.M. Bronchopulmonary Dysplasia: New High Resolution Computed Tomography Scoring System and Correlation between the High Resolution Computed Tomography Score and Clinical Severity / S.M. Shin, W.S. Kim, J.E. Cheon [et al.] // Korean J. Radiol. -2013.-Vol.14,N2.-P.350-60.

142. Simpson, J. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia / J. Simpson L. Hall C. Wilson // Respirology. – 2015. – Vol.20, N.4 – P. 535-540.

143. Simpson, SJ. Structural and functional development of the respiratory system in a newborn marsupial with cutaneous gas exchange / Simpson SJ, Flecknoe SJ, Clugston RD, Greer JJ, Hooper SB, Frappell PB. // Physiol. Biochem. Zool. -2011. -Vol. 84. –P. 634–649.

144. Spuzjak, M. I. Zminy v legenjah pry bronholegenevij dysplazii' u ditej za danymy komp`juternoi' tomografii' / M.I. Spuzjak, V.V. Shapovalova, I.O. Voron'zhev // Ukrai'ns'kyj radiologichnyj zhurnal. -2009. № 2. –P.146–151.

145. Speer, C.P. Chorioamnionitis, postnatal factor s and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia / C.P. Speer // Neonatology. -2009. Vol. 95. -P.353-361.

146. Stick, S. Measurements during tidal breathing / In: Stocks J, Sly PD, TepperRS, Morgan WJ, eds. Infant Respiratory Function Testing. 1st Edn. New York, John Wiley & Soons, Inc. – 1996. – P.117–138.

147. Stocks, J. Infant respiratory function testing / J. Stocks, P. Sly, R.S. Tepper [et al.] // N.-Y.: Wiley-Liss. - 1996.- 364 p.

148. Stocks, J. Pulmonary function tests in infants and young children / V. Chernick, T. Boat, R. Wilmott, A. Bush [et al.]. In: Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children // Philadelphia, PA, Elsevier. -2006. -230p.

149. Stocks, J. Standards for infant respiratory function testing: what(ever) next? / J. Stocks, P.D. Sly, MG Morris, U. Frey // EurRespir J.-2000.–Vol.16.-P.581-584.

150. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al] // Pediatrics. -2010. Vol. 126. -P. 443–456.

151. Sweet D.G. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update / D.G. Sweet, V. Carnielli., G. Greisen., M. Hallman [et al.] // Neonatology. - 2013.-Vol.103. –P. 353-68.

152. Thunqvist, P. Lung function at 6 and 18 months after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia / P. Thunqvist. P. Gustafsson., M. Norman [et al.] // Pediatr pulmonol. -2015. - Vol.50. - P.978-986.

153. Tommiska, V.A. National two year follow up study of extremely low birth weight infants born in 1996—1997 / V. Tommiska, K. Heinonen, P. Kero [et al] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., -2003. -Vol.88. –P. 29-35.

154. Tonson la Tour, A. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations / A. Tonson la Tour [et al.] // Pediatr Pulmonol. -2013. – Vol.48, №7. – P. 693-8.

155. Van Marter, L.J. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices / L.J. Van Marter, M. Pagano, E.N. Allred, A. Leviton, K.C. Kuban // J. Pediatr. -1992. Vol. 120. -P. 938–946.

156. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate / K. Wheeler, C. Klingenberg, N. McCallion [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 2. – CD003666.

157. Weiner, D. Infant pulmonary function testing / D. Weiner., J. Allen., H. Panitch // Current Opinion in Pediatrics. -2003.- Vol.15.- P.316-322.

158. Yost, C.C. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome / Yost C. C., Soll R. F. // Cochrane Database Syst. Rev. -2000: CD001456.