

Федеральное государственное автономное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Казакова Клавдия Александровна**

**Роль иммунизации против респираторных патогенов в профилактике  
обострений и формировании исхода бронхолегочной дисплазии**

14. 01. 08-Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата  
медицинских наук

**Научный руководитель:**  
академик РАН, профессор, д.м.н.

Л. С. Намазова-Баранова

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук

И. В. Давыдова

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Бронхолегочная дисплазия: современное течение, исход и особенности вакцинации. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
Часть 1. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исход.....	13
Часть 2. Вакцинация детей с БЛД.....	29
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. Современное течение и исходы БЛД: результаты моноцентрового исследования.....	51
Часть 1. Сравнительная оценка анамнестических и клинических данных пациентов с БЛД в до – и постсурфактантную эру.....	51
Часть 2. Клиническая картина и оценка тяжести БЛД по результатам КТ ОГП.....	59
Часть 3. Сравнительная характеристика коморбидной патологии у пациентов с бронхолегочной дисплазией.....	70
Часть 4. Исход бронхолегочной дисплазии к 3-м годам и отдаленные последствия БЛД.....	75
ГЛАВА 4. Особенности активной и пассивной иммунизации против респираторных патогенов у детей с бронхолегочной дисплазией.....	92
Часть 1. Частота иммунизации пациентов с бронхолегочной дисплазией на современном этапе.....	92
Часть 2. Результаты исследования микробиоты респираторного тракта у детей с БЛД.....	92
Часть 3. Клиническая эффективность вакцинации детей с БЛД против пневмококка и гемофильной инфекции.....	97
Часть 4. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Haemophilus influenzae</i> типа b у детей с БЛД.....	102
Часть 5. Иммунизация детей с БЛД препаратом Паливизумаб как профилактика сезонной РСВ инфекции.....	107
ГЛАВА 5. Современный взгляд на роль иммунизации пациентов с БЛД против респираторных патогенов в формировании исхода заболевания. (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	117
ВЫВОДЫ .....	137

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
Список литературы.....	142
Приложение 1 .....	166
Приложение 2 .....	169

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БА - Бронхиальная астма

БЛД - Бронхолегочная дисплазия

ВЖК - Внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВРТ - Вспомогательные репродуктивные технологии

ВУИ – Внутриутробная инфекция

ДН – Дыхательная недостаточность

ДЦП – Детский церебральный паралич

ЗПМР – Задержка психомоторного развития

КТ ОГП – Компьютерная томография органов грудной полости

ЛГ - Легочная гипертензия

МКБ - Международная классификация болезней

НСГ – Нейросонография

ОАП - Открытый артериальный проток

ООО - Открытое овальное окно

ОНМТ – Очень низкая масса тела

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ОРИТН – Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ПКВ – Постконцептуальный возраст

ППП ЦНС – Последствие перинатального поражения ЦНС

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

РСВИ – Респираторно синцитиальная вирусная инфекция

РСДН - Респираторный дистресс-синдром новорождённых

СЗП - Свежезамороженная плазма

ССС - Сердечно-сосудистая система

ФВД – Функция внешнего дыхания

ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение" Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХФПН – Хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦМВ – Цитомегаловирус

ЦНС - Центральная нервная система

ЭКО - Экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ – Экстремально низкая масса тела

Эхо-кг – Эхокардиография

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

Hbs - antigen of the hepatitis B virus

Hib - Haemophilus influenzae типа b

NICHD - National Institute of Child Health and Human Development

PCV7 – Pneumococcal conjugate vaccine 7

PSV – Pressure Support Ventilation

SP- Streptococcus pneumoniae

## **ВВЕДЕНИЕ.**

### **Актуальность.**

Проблема бронхолегочной дисплазии (БЛД) тесно связана с основным направлением современной педиатрии – снижением перинатальной и младенческой смертности. В настоящее время БЛД является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста. Частота формирования БЛД увеличилась с 2012 года, в том числе в связи с окончательным переходом в 2012 году российского здравоохранения на критерии живорождения и мертворождения ВОЗ, и продолжает расти по мере улучшения выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [7, 46, 50, 61].

БЛД имеет социально значимые черты в связи с высокой вероятностью инвалидизации этих пациентов, дорогостоящим лечением, кроме того, для БЛД характерны коморбидные состояния и осложнения, требующие вовлечения в лечебно-диагностический процесс дополнительных ресурсов и формирующие инвалидность по мере взросления [12, 29, 80, 116, 143, 157, 186, 192]. За последнее десятилетие интерес исследователей к проблеме БЛД усилился, результатом чего явились прогресс в представлениях о патогенезе БЛД и существенные достижения в диагностике и лечении этого заболевания [6, 21, 26, 46, 50, 52, 64, 108, 111].

Отдельным направлением в проблеме БЛД остается изучение ее исходов к трем годам жизни ребенка, в том числе – хронизации бронхолегочного процесса. Большая часть исследований устанавливает возрастающую в последние годы частоту благоприятного исхода БЛД в клиническое выздоровление или рецидивирующий обструктивный бронхит [12, 29, 49, 192, 116]. Вместе с тем, возможность благоприятного исхода БЛД определяет необходимость защиты данной категории больных от обострений заболевания на фоне острых вирусных и бактериальных респираторных инфекций. Ключевым моментом в данном вопросе является обоснование возможности

пассивной и активной иммунизации пациентов с БЛД, в том числе недоношенных детей, в современных условиях с целью снижения частоты обострений заболевания и улучшения его исходов. Однако, до настоящего времени этот вопрос изучен недостаточно.

### **Степень разработанности темы**

При изучении научной литературы, посвященной проблеме иммунизации пациентов с бронхолегочной дисплазией, выявлена недостаточная освещенность активной иммунизации (вакцинации) у данного контингента больных. Между тем, проблема является актуальной в связи с тяжестью состояния этих пациентов, вызванной сочетанием глубокой недоношенности с БЛД и коморбидными заболеваниями, свойственными детям, рожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Учитывая вероятность обострения и ухудшения течения БЛД в связи с респираторными заболеваниями, особую целесообразность приобретает профилактика респираторных вирусных и бактериальных инфекций. В настоящее время доминирует точка зрения о необходимости вакцинации детей с БЛД в соответствии с Национальным календарем [7, 62], однако, доказательная база этой проблемы является недостаточной.

Кроме того, известно, что у детей с БЛД респираторные вирусные инфекции протекают, как правило, тяжело, особенно РСВ инфекция [5, 82]. Научные исследования, касающиеся проблемы пассивной иммунизации пациентов с БЛД, в отечественной и зарубежной литературе представлены достаточно широко, однако, они не всегда содержат сведения о верификации возбудителя и клинической эффективности данного метода профилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [24, 91]. Таким образом, становится очевидной необходимость обобщения данных, представленных в отечественной и мировой литературе, а также анализ собственных данных, касающихся иммунизации пациентов с БЛД.

**Цель исследования:** оценить влияние активной и пассивной иммунизации против возбудителей респираторного спектра на течение и исход бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить современные особенности клинического течения и рентгенологических изменений у детей с БЛД при катamnестическом наблюдении до 3 лет.

2. Выявить факторы риска хронизации бронхолегочного процесса, инвалидизации и отставания в физическом развитии детей в исходе БЛД.
3. Определить спектр вирусно-бактериальных респираторных патогенов, колонизирующих носоглотку детей с БЛД вне обострения заболевания.
4. Провести анализ эффективности и безопасности пассивной иммунизации моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ-инфекции у пациентов с БЛД.
5. Провести анализ эффективности и безопасности активной иммунизации против *S. pneumoniae* и *H.influenzae b* и выявить особенности ее проведения у пациентов с БЛД.
6. Разработать электронную карту катamnестического наблюдения и сформулировать рекомендации к иммунизации детей с БЛД.

### **Научная новизна**

Проведена оценка вариантов клинического течения БЛД на основе методов современного лабораторно-инструментального обследования с выявлением факторов риска хронизации бронхолегочного процесса у детей с данным заболеванием. Доказано увеличение числа детей с гестационным возрастом менее 28 недель и экстремально низкой массой тела при рождении, сформировавших БЛД, а также преобладание новой формы БЛД среднетяжелого течения.

Продемонстрировано, что в последние 5 лет чаще выявляются коморбидные БЛД сердечно-сосудистые заболевания и поражения органов зрения. Число сопутствующих заболеваний не влияет на тяжесть течения БЛД, но тяжесть течения БЛД увеличивается при сочетании БЛД с ОАП и ЛГ. На тяжесть течения БЛД влияют факторы, участвующие в ее формировании – гестационный возраст, масса тела при рождении.

Доказано, что регрессивное течение новой формы БЛД идет более быстрыми темпами с уменьшением выраженности структурных изменений в легких во втором полугодии жизни, тогда как у детей с классической формой

БЛД признаки регресса бронхолегочных изменений отмечаются только на 3-м году жизни. Полного регресса структурных изменений в легких у детей с БЛД к 3-м годам не наступает, независимо от формы заболевания.

Выяснено, что в настоящее время к 3-м годам жизни 60,5% детей с БЛД формируют рецидивирующие и хронические болезни легких: рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом (44,7%), локальный пневмофиброз (13,5%), бронхиальную астму (2,6%). Клиническое выздоровление к 3-м годам наступает у 39,4% наблюдаемых детей со среднетяжелым и легким течением заболевания.

Анкетный опрос родителей выявил завышенную оценку состояния здоровья ребенка и показал, что в возрасте от 3-х лет до 10 лет включительно клинически здоровыми в семье считаются 53,7% перенесших БЛД, рецидивирующие и хронические болезни легких отмечаются родителями только у 46,3% детей. Впервые показано, что инвалидизация на фоне хронической дыхательной недостаточности у пациентов, перенесших БЛД, достигает 15,5%. Существенно ухудшает прогноз инвалидизации сочетание БЛД с последствиями перинатального поражения ЦНС (48,9%). Отставание в физическом развитии у детей с БЛД в анамнезе в возрасте старше 3 х лет отмечается у 58,3% пациентов, степень отставания зависит от тяжести течения заболевания.

Впервые определен спектр респираторных возбудителей колонизированных в носоглотке детей с БЛД в периоде ремиссии заболевания.

Показана эффективность и безопасность пассивной иммунизации моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ инфекции с использованием метода экспресс диагностики. Пассивная иммунизация, проведенная в эпидемический сезон, снижает частоту обострений БЛД, обусловленных вирусной инфекцией, на треть.

Впервые проанализированы уровни специфических антител у недоношенных детей с БЛД до и после вакцинации против пневмококка и

гемофильной инфекции, оценена безопасность и эффективность активной иммунизации против возбудителей респираторного спектра и ее влияние на течение и исход БЛД.

Впервые проанализирован вакцинальный статус недоношенных детей с БЛД. Выявлены следующие особенности: более позднее, по сравнению с недоношенными без БЛД, начало вакцинации - в среднем в  $22,2 \pm 1,5$  мес против  $14,1 \pm 0,8$  мес, более широкий охват вакцинацией против пневмококка и гемофильной инфекции - 55% против 33% у недоношенных без БЛД.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Охарактеризован спектр респираторных возбудителей колонизированных в носоглотке детей с БЛД в периоде ремиссии заболевания.

Продемонстрирована эффективность пассивной иммунизации недоношенных детей против РСВ инфекции в отношении частоты обострений БЛД.

Продемонстрирована необходимость ранней вакцинации детей с БЛД, в том числе глубоко недоношенных, против респираторных патогенов.

Доказанные безопасность и эффективность иммунизации детей с БЛД против респираторно-значимых возбудителей позволяют рекомендовать сезонную иммунизацию против РСВ-инфекции и раннюю вакцинацию конъюгированными вакцинами, в том числе комбинированными, против пневмококка и гемофильной инфекции для практического применения. Важно, что иммунизация против возбудителей респираторных заболеваний у детей с БЛД может быть проведена в качестве первой. У детей, госпитализированных по поводу БЛД, целесообразна консультация вакцинолога для составления индивидуального графика вакцинации с ранним ее началом после стабилизации состояния ребенка.

Создана «База данных детей с БЛД», включившая детей с БЛД, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2006-2016 гг., и разработана электронная карта, позволяющая дополнять

указанную базу и использовать ее в качестве основы будущего Российского регистра детей с БЛД.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся проблемы иммунизации пациентов с БЛД против респираторных патогенов. Особое внимание уделялось оценке клинической и иммунологической эффективности активной и пассивной иммунизации данного контингента больных, а также ее влияние на течение и исход бронхолегочной дисплазии. В работе использовались ретроспективная оценка медицинской документации и проспективное наблюдение за 117 пациентами с БЛД. При этом использовались методики описания и учета клинико-anamнестических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результатов анкетирования родителей пациентов. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики, включающий в себя анализ меры средних тенденций, корреляционный анализ и описательные статистики.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

Дети с тяжелым течением БЛД и сопутствующей неврологической патологией, независимо от формы заболевания, являются группой высокого риска хронизации бронхолегочного процесса и формирования тяжелых инвалидизирующих заболеваний к трем годам жизни. Частые обострения БЛД на фоне присоединения острых вирусно-бактериальных инфекций усугубляют тяжесть течения заболевания и способствуют формированию хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД.

Эффективным и безопасным средством предотвращения тяжелого течения БЛД на фоне частых обострений заболевания является как пассивная, так и активная иммунизация против наиболее значимых возбудителей респираторного спектра (респираторно-синцитиального вируса, пневмококка, гемофильной палочки типа b).

Иммунный ответ на вакцинацию у пациентов с БЛД, в том числе у глубоко недоношенных детей, является адекватным. Активная иммунизация (вакцинация) против таких респираторных патогенов, как пневмококк и гемофильная палочка типа b, показана пациентам с БЛД после стабилизации состояния как первая вакцинация, в возможно более ранние сроки с целью предотвращения частых обострений заболевания и хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД.

Пассивная иммунизация специфическими моноклональными антителами ежемесячно в период эпидемического сезона для РСВ является уникальной возможностью предотвращения тяжелого течения этой инфекции у детей с БЛД до 2 лет жизни.

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение.**

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в научной и клинической работе отделения патологии раннего детского возраста, отделения для недоношенных детей, отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией, отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования используются в лекционных курсах кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Степень достоверности результатов исследования**

В диссертационной работе теория построена на основе представлений об эффективности и безопасности иммунизации детей раннего возраста, которые описаны в современной иностранной научной литературе. Основным результатом проведенного исследования базируется на большой выборке пациентов, данных современной инструментально-лабораторной диагностики, выполненной в соответствии с мировыми стандартами. В работе проведено сравнение

результатов авторских данных и данных по рассматриваемой тематике, представленных в независимых источниках. При этом, использованы современные методики сбора и обработки исходной информации в том числе с использованием характеристической кривой (ROC - анализ), в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

#### **Апробация материалов диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

XVIII и XIX Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». (Москва, 2015, 2016), 28th International Congress of Pediatrics (Vancouver, Canada 2016), 8 Европейском Конгрессе педиатров EUROPAEDIATRICALS-2017 (Бухарест, Румыния 2017), победитель конкурса II Конференции студентов и молодых ученых ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Педиатрические чтения» (Москва, 2016).

#### **Публикации**

Результаты исследования опубликованы в 9 работах, включая 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, включая подготовку обзора литературы по теме диссертации, формулировку цели и задач исследования, обработку медицинской документации и ведение пациентов с БЛД в стационаре, формирование базы данных, проведение иммунологических исследований, статистический анализ полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, подготовку публикаций.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, 2 глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и списка литературы, включающего 196 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

## Глава 1.

### **Бронхолегочная дисплазия: современное течение, исходы и особенности вакцинации (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **Часть 1. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы заболевания**

Изучение течения и исходов бронхолегочной дисплазии (БЛД) – одно из значимых направлений современных исследований, посвященных хроническим бронхолегочным заболеваниям у детей. Интерес исследователей разного профиля именно к этому направлению вызван появлением публикаций об итогах длительных наблюдений - в течение 50 лет, прошедших со времени первого описания заболевания, успехами функциональной диагностики и совершенствованием методов визуализации структурных повреждений легких за эти годы.

Бронхолегочная дисплазия – полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, получающих кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или с нарушением репликации альвеол, проявляется кислородозависимостью в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфичными рентгенологическими изменениями и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [54]. Это определение БЛД, как и представления о факторах, влияющих на возникновение заболевания, его частоту, классификация, сведения о патогенезе и превентивных мерах, подробно изложены в ряде отечественных и зарубежных монографий [7, 124, 178], закреплены Федеральными клиническими рекомендациями,

позволившими обрести определенное единодушие в терминологии заболевания и сделать эти представления практически общепринятыми [61].

Частота БЛД растет по мере уменьшения смертности новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [17]. В качестве пусковых факторов наиболее обсуждаются четыре фактора: недоношенность, респираторный дистресс-синдром, механическая вентиляция, кислородная поддержка [48, 122]. В первоначальных патогенетических исследованиях большая роль отводилась ятрогении - токсичности кислорода, воздействию объемом, давлением. Постепенно сформировалась теория полиэтиологичности БЛД, в которой одна из основных ролей отводится воспалению, пре- и интранатальным инфекциям, разнообразным провоспалительным факторам [21, 27, 130, 165, 194]. Отдельное внимание уделяется *Ureaplasma urealyticum* [48], вызывающей хориоамнионит, и нозокомиальной инфекции, сопутствующей интубации. При исследовании роли цитокинов изучается не только связь с формированием БЛД [89, 121], но и механизмы взаимосвязи инфекции и БЛД [152, 177], влияние на тяжесть и форму заболевания [179]. Риск развития БЛД повышается при сочетании инфекции с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком [194]. Более высокая частота БЛД отмечена у недоношенных с РДС, которые получали большой объем жидкости или имели меньший диурез в первые несколько дней после рождения. После описания новой формы БЛД интерес исследователей сместился в направлении изучения процессов альвеоляризации и ангиогенеза, нарушениям которых отводится ключевая роль в формировании БЛД у глубоко недоношенных детей [163]. В последние годы усилился интерес к доказательствам генетической детерминированности БЛД [10, 25, 28, 51], в том числе к генетическому контролю ангиогенеза, повреждения которого ведут к нарушению пре- и постнатального роста легких с развитием БЛД [90, 105]. Tsaο и сотрудники в 2005 году продемонстрировали повышение маркеров антиангиогенеза и снижение проангиогенетических маркеров у младенцев с БЛД, рожденных от

матерей с преэклампсией [174]. Доказана экспериментально роль этих факторов, влияющих на ангиогенез плода с нарушением развития легких [101, 128]. Преэклампсия матери, являясь фактором риска недоношенности, оказалась в списке факторов, влияющих не только на формирование БЛД, но и на ее исход [115].

Респираторная поддержка при формировании БЛД и медикаментозное лечение самого заболевания до настоящего времени являются дискуссионными во многих своих аспектах.

Механическая вентиляция – одновременно причина и средство терапии БЛД. В настоящее время все еще обсуждаются режимы вентиляции, наиболее минимизирующие токсичность кислорода, баро- и волюмотравму респираторной системы ребенка [188]. Наряду с выбором уровня сатурации кислорода и напряжения  $CO_2$  в крови, обсуждаются перспективы респираторной поддержки давлением через назальные канюли. Результаты рандомизированных сравнительных исследований в группе интубированных новорожденных, получивших сурфактант, и в группе детей, находящихся на респираторной поддержке через назальные канюли с позитивным давлением (nCPAP), начатой в родзале, оказались в пользу nCPAP, как в отношении необходимости интубации и кортикостероидной терапии, так и в отношении длительности механической вентиляции легких. Различий в смертности и частоте БЛД к 36 неделе гестационного возраста пациентов в этих группах получено не было [99, 131]. Поэтому на практике рекомендовано новорожденных 24-28 недель гестации интубировать сразу после рождения, ввести дозу сурфактанта, затем экстубировать и перейти на CPAP, при этом нередко удается избежать механической вентиляции легких [194]. На 4-8 сутки жизни при тяжелом течении РДС рекомендуется повторное неинвазивное введение сурфактанта [14]. Наряду с алгоритмом профилактических мероприятий [4, 23], улучшающих прогноз БЛД, обсуждается пренатальная и постнатальная медикаментозная терапия. Антенатальное лечение

кортикостероидами было предложено более 40 лет назад для снижения частоты респираторного дистресс-синдрома и увеличения выживаемости недоношенных новорожденных. С 1994 г. в США женщины, имеющие риски преждевременных родов между 24 и 34 неделями гестации, рутинно проходили курс лечения кортикостероидами до родов, что привело к снижению неонатальной смертности, частоты развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, продолжительности респираторной поддержки, перевода в отделение интенсивной терапии и системных инфекций в первые 48 часов жизни. Снизилась тяжесть течения БЛД, но ее частота не снизилась из-за повышения выживаемости недоношенных новорожденных [46, 55, 119]. Дозы, время назначения, длительность и учет возможных побочных эффектов антенатальной профилактики РДС недоношенных кортикостероидами строго регламентированы. В новом двойном слепом исследовании показано, что у недоношенных, матери которых получили кортикостероидную терапию, функция легких (пассивный респираторный комплайнс) через 72 часа после рождения лучше, по сравнению с новорожденными, матери которых получали плацебо [126]. В современной литературе снижение частоты встречаемости тяжелой классической БЛД рассматривается как результат сочетанного применения пренатальной кортикостероидной терапии и постнатального введения сурфактанта [2, 3, 58, 95, 194]. Антенатальное введение бетаметазона рекомендовано при плановом кесаревом сечении на 34-36 неделях беременности с целью снижения тяжести РДС без риска отдаленных осложнений со стороны ЦНС [111]. Было показано, что постнатальная терапия дексаметазоном у новорожденных снижает частоту формирования и тяжесть течения БЛД, причем для каждого гестационного возраста увеличение частоты БЛД в определенный промежуток времени находится в обратно пропорциональной связи с использованием дексаметазона в этом же отрезке времени. Однако, сопоставление положительных эффектов дексаметазона с его

побочными действиями, особенно с отдаленными тяжелыми неврологическими последствиями, завершилось строгим регламентированием постнатального применения дексаметазона [193]. Гидрокортизон не оказывает влияния на частоту формирования и тяжесть течения БЛД. Дексаметазон обычно используется в небольших дозах и короткое время для облегчения экстубации [113]. Пилотные исследования продемонстрировали улучшение исхода легочного процесса вследствие интратрахеальной инстиляции будесонида вместе с сурфактантом, без нежелательных побочных эффектов через 2-3 года [134, 195].

В сравнительных рандомизированных британских исследованиях у детей с гестационным возрастом менее 30 недель, получивших кислородотерапию при рождении, к возрасту 7 лет не было выявлено существенных различий в частоте осложнений между группами с системным применением дексаметазона и ингаляторным введением будесонида, кроме несколько более высокого систолического артериального давления и частоты формирования бронхиальной астмы в группе, пролеченной дексаметазоном [190]. В большом рандомизированном исследовании показано, что раннее (в течение 24 часов после рождения) интратрахеальное введение будесонида снижает частоту БЛД у глубоко недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель: 28% против 38% в группе плацебо. Однако, при этом статистически незначимо увеличивалась смертность: 16,9% против 13,6% [69]. Продемонстрировано увеличение частоты удачной экстубации при использовании ингаляторного будесонида без снижения частоты формирования БЛД [137].

**Течение БЛД описывается с разных позиций:**

- особенности клинических проявлений, в том числе в зависимости от возраста, от массы тела при рождении, от проводимой терапии,

- тяжесть повреждения бронхолегочной системы с учетом клинических симптомов, результатов функциональных тестов, рентгенологических изменений, эпизодов обострений и их частоты.

Типичными для детей на этапе формирования БЛД считают синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема), приступы апноэ с брадикардией, приобретенные инфекционные процессы в легких (пневмонии, бронхиты как обострение заболевания), в сочетании с дефицитными состояниями недоношенных (белково-энергетическая недостаточность с отставанием в росте, анемия, рахит), склонностью к срыгиваниям, рвоте, микроаспирации пищи, а также с неврологическими нарушениями [49]. В постнеонатальном периоде течение сформировавшейся БЛД волнообразное. У большинства отмечается медленное улучшение до клинической стабилизации через 6-12 месяцев, но у части детей длительно сохраняется бронхообструктивный синдром, рецидивирующий или усиливающийся при интеркуррентных респираторных инфекциях. Именно тяжесть клинических проявлений, функциональных и рентгенологических изменений чаще всего имеются в виду при описании течения БЛД [7, 8, 12]. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение БЛД. К несомненным достоинствам такого подхода относится возможность использования при характеристике тяжести течения заболевания объективной оценки по сумме баллов на основании КТ-исследования органов грудной полости [65]. Распределение детей по тяжести течения БЛД различается в разных медицинских центрах и в разные годы. Совместный анализ Американской педиатрической академии и канадской педиатрической ассоциации, включающий наблюдения в Калифорнии за 77520 новорожденными с гестационным возрастом менее 32 недель, обнаружил нарастание как частоты БЛД, так и ее тяжести: с 1997 г. до 2006 г. частота увеличилась с 20% до 25,4%, доля тяжелых форм с 3,6% до 9,5%. В Российской Федерации когортных

исследований по частоте и эпидемиологии БЛД нет, но определенное представление о частоте можно получить по результатам моноцентровых исследований. Так, по данным нашего центра в 2008 г. большинство составили дети с тяжелым течением заболевания, в то время как в 2014 г. опубликованы сведения об изменении соотношения частоты классической и новой формы БЛД с преобладанием последней, что ассоциируется с более легким течением заболевания [21, 24, 26]. В настоящее время доля пациентов с тяжелым течением при классической форме несколько выше (27%), чем в группе пациентов с гестационным возрастом менее 28 недель, сформировавших новую форму БЛД (21%) ( $p > 0,05$ ) [22].

### **Современное представление об исходах БЛД.**

Принято считать, что к возрасту 3-х лет БЛД заканчивается либо клиническим выздоровлением, либо формированием рецидивирующего или хронического бронхолегочного заболевания [61]. Под выздоровлением понимают отсутствие клинических симптомов бронхолегочного заболевания вне респираторных инфекций и отсутствие бронхообструктивного синдрома во время интеркуррентных заболеваний [7, 21]. По данным нашего центра, в 2005-2008 гг. выздоравливали 18% детей с БЛД, в 2013 – более половины [7, 21]. Второй вариант исхода БЛД включает формирование рецидивирующего бронхита с обструктивным синдромом, хронического бронхита, облитерирующего бронхиолита, частота которых среди детей с тяжелой БЛД 25%, 64,3% и 10,7 % соответственно [21]. Некоторые авторы считают, что исход БЛД может быть определен уже на втором году жизни [7]. Данные по частоте исходов немногочисленны и противоречивы. Более того, несмотря на клиническое выздоровление, практически у всех пациентов, имеющих БЛД в анамнезе, при отдаленном катамнестическом обследовании выявляются функциональные и рентгенологические изменения. Каждый пятый ребенок с БЛД и после 2-летнего возраста имеет рецидивирующую бронхиальную обструкцию [106, 107], в длительных наблюдениях [192] 10% взрослых

продолжают прием стероидов после перенесенной в раннем детском возрасте БЛД. Российские исследователи менее оптимистичны – 80-88% имеют рецидивы обструкции, несмотря на отсутствие каких-либо аускультативных изменений между рецидивами [13, 46]. Необходимо учитывать самостоятельное влияние гестационного возраста ребенка на частоту возникновения бронхиальной обструкции за счет проявлений морфофункциональной незрелости легких: в ранних работах подсчитано, что риск обструкции уменьшается с каждой неделей гестации на 10%. Однако, клинические признаки обструкции и рецидивы инфекции нижних дыхательных путей чаще обнаруживали среди подростков и взрослых, имевших БЛД в анамнезе, чем у родившихся преждевременно, с низкой массой тела, но не сформировавших БЛД. По современным представлениям, даже при клиническом благополучии, перенесенная БЛД приводит к стойким, в том числе необратимым, нарушениям вентиляционной функции легких, к ранней эмфизематозной перестройке с потерей эластических свойств легочной ткани [182]. Тщательный анализ публикаций по этому направлению, включая результаты метаанализа, представлен в обзоре Бойцовой Е.В. [12]: подчеркивается отсутствие различий в частоте функциональных нарушений между классической и новой формами БЛД [92], обнаруживается тенденция к прогрессированию функциональных нарушений с возрастом [92, 93].

Наиболее объективным методом визуализации структурных изменений легочной ткани является КТ органов грудной полости, подтверждающая сохранение изменений в легких после перенесенной БЛД у детей в возрасте до 9 лет и старше [13, 21]. Сохраняются не только повышенная воздушность легочной ткани, но и участки пневмофиброза и перибронхиальные изменения. КТ позволила обнаружить последствия перенесенной БЛД и у взрослых [67]. В классическом патоморфологическом исследовании, выполненном в США [169], у «выздоровевших» от БЛД детей и погибших в возрасте от 3 до 40 месяцев, самой частой находкой был септальный фиброз. Причиной смерти у

68% была прогрессирующая ДН, сопровождающая эти «остаточные» изменения», у 18%- пневмония, наслонившаяся на стабильное течение БЛД. У 84 % умерших выявлялась кардиомегалия. Важно, что до настоящего времени не получено данных о полном совпадении между функциональными нарушениями и изменениями, выявляемыми при КТ ОГП [8, 192]. Однако, обнаружена тенденция к нарастанию частоты выявленных изменений с возрастом [106]. Гораздо меньше оригинальных исследований, посвященных изучению факторов, влияющих на течение и исход БЛД. Наиболее часто обсуждаются масса тела при рождении, реанимационные мероприятия у новорожденных, включая длительность и режим ИВЛ, превентивная терапия, т. е. факторы, принимающие участие в формировании (возникновении) БЛД. Удалось выявить зависимость клинических симптомов БЛД от массы тела при рождении [48]. NICHD в 2007 году опубликовал результаты наблюдения за новорожденными, родившимися с массой тела 501-1500 г. За 5 лет (1997-2002) выживаемость новорожденных практически не изменилась, составив 84-85%, частота БЛД соответственно - 22-23%. Но глубоконедоношенные новорожденные имели наиболее высокую частоту формирования и тяжесть течения БЛД: 6% среди новорожденных с массой тела 1250-1500г, 14% среди новорожденных с массой тела 1001-1240г, 33% из новорожденных с массой тела 750-1000г, 45% среди новорожденных с массой тела 501-750 г [97].

Гораздо меньше изучено влияние на тяжесть течения БЛД сопутствующих ей заболеваний, некоторые из которых объединены с БЛД общностью патогенеза, большинство из них характерно для недоношенных детей. Среди коморбидных БЛД состояний наиболее часто обсуждаются последствия перинатального поражения ЦНС. Современные методы исследования, а именно МРТ головного мозга, позволили доказать большую частоту микроструктурных изменений у детей с гестационным возрастом менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500г, к возрасту эквивалентному возрасту доношенного ребенка, по сравнению с рожденными в срок [76]. У глубоконедоношенных детей

(гестационный возраст меньше 28 недель) к ПКВ 32 недели, микроструктурные изменения головного мозга выявляются в 18,8%, независимым фактором риска этих изменений оказалось ВЖК 2-3 степени [184]. Кроме того, недостаточное поступление калорий и низкое содержание липидов в энтеральном или парэнтеральном питании в первые две недели после рождения сочетаются с более тяжелым повреждением головного мозга [71]. Есть мнение, что сопутствующая патология утяжеляет течение БЛД [47], усугубляя тяжесть состояния ребенка [60]. Факторы, влияющие на прогноз БЛД, изучены менее подробно, чем те, которые влияют на формирование и тяжесть БЛД. Устоявшимся является мнение, что на исход БЛД влияет ее тяжесть: выздоравливают дети с легким и среднетяжелым течением, при тяжелой БЛД формируется хроническое бронхолегочное заболевание. Доказано, что те же факторы, которые способствуют формированию БЛД, усугубляют тяжесть ее течения, прежде всего - режим и длительность ИВЛ. Показано влияние ИВЛ на частоту формирования бронхиальной астмы, независимо от наличия БЛД [116]. У детей с ИВЛ в анамнезе обнаруживаются изменения ФВД в подростковом и взрослом возрасте, независимо от факта формирования БЛД. В очень ранних работах продемонстрированы нарушения ФВД в зависимости от массы тела при рождении, наличия РДС и длительности ИВЛ, более выраженные у недоношенных, по сравнению с доношенными [140]. Обнаружено также независимое от ИВЛ влияние низкой массы тела при рождении на показатели ФВД к возрасту 7 лет [81]. В рамках изучения исхода БЛД можно выделить отдельное направление - выяснение роли сопутствующих заболеваний. Очевидно, что все эти заболевания могут влиять на тяжесть общего состояния ребенка с БЛД, в то же время не так много доказательств влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть и исход собственно бронхолегочной дисплазии. Выявлена корреляция тяжести течения БЛД и нарушений ЦНС. Задержка роста также коррелировала с тяжестью и длительностью респираторных нарушений [7]. В мировой литературе доказано ухудшающее

прогноз влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока [18], легочной гипертензии [80], некротизирующего энтероколита. Доказано влияние на исход БЛД респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [7, 120].

Современные исследования касаются как исхода собственно БЛД, так и исхода сопутствующих состояний с анализом влияния общих патогенетических факторов и причин инвалидизации пациентов. Большое внимание уделяется отдаленным последствиям низкой массы тела при рождении [39, 102]. Недавние исследования связывают физическую активность взрослых с этим параметром. Среди обследованных взрослых, родившихся с очень низкой массой тела, были и те, кто имел БЛД в анамнезе [127]. Снижение физического развития при рождении (симметричное снижение массы тела и окружности головы по отношению к гестационному возрасту ниже 20 перцентиля) у глубоконедоношенных детей ассоциируется с нарушением когнитивных функций к 5-летнему возрасту и низкой успеваемостью в школе в возрасте 8 лет. Такой вывод сделан на основании наблюдений, проведенных во Франции у 2442 детей с гестационным возрастом 26-32 недели [110]. Большое внимание уделяется последствиям поражения ЦНС и возможностям социальной адаптации этой категории больных [191].

Ретинопатия недоношенных - одно из ключевых направлений перинатологии. Патогенетическая близость с БЛД доказана для ретинопатии недоношенных. Объединяющими БЛД и ретинопатию оказались нарушения генной регуляции ангиогенеза [90, 138]. При сочетании БЛД с ретинопатией обсуждаются не только общность патогенетических механизмов, в том числе связь с гестационным возрастом, массой тела при рождении, режимы респираторной поддержки, но и влияние сочетания ретинопатии и БЛД на летальность и инвалидизацию недоношенных детей, а также безопасность использования современных методов обследования органов зрения в аспекте возможного воздействия побочных эффектов такого обследования на течение

основного заболевания [160, 183]. Нарушения зрения у родившихся с экстремально низкой массой тела коррелируют с понижением остроты зрения в возрасте 3-9 лет, фактором риска плохого прогноза является гестационный возраст меньше 28 недель, прогнозировать исход можно при раннем измерении остроты зрения [146, 166].

Недавно доказано, что сочетание БЛД с серьезным поражением головного мозга и тяжелой ретинопатией у детей с очень низкой массой тела при рождении является основанием для прогнозирования неблагоприятного отдаленного исхода. У 1514 новорожденных с массой тела при рождении от 500 до 1250г, выживших к 36 неделям ПКВ и сформировавших БЛД, при сочетании с серьезными повреждениями головного мозга, определяемыми при УЗИ, включая 3 и 4 степень ВЖК, перивентрикулярную лейкомаляцию, порэнцефальные кисты или вентрикуломегалию любой этиологии, а также с тяжелой ретинопатией, частота летальных исходов и инвалидизации к 5 годам жизни, превышала этот показатель у детей без этих заболеваний и коррелировала с числом коморбидных состояний. А именно, к 5 годам частота неблагоприятного исхода у детей без БЛД, без поражения головного мозга, без ретинопатии достигала 11,2%, у детей с каким-нибудь одним из этих трех заболеваний – 22,9%, с любыми двумя – 43,9%, у детей со всеми тремя заболеваниями летальный исход до 5 лет и инвалидность выявлены у 61,5% детей [160]. Известный факт предрасположенности детей с БЛД к гастроэзофагеальному рефлюксу обсуждается с позиций патогенетической взаимосвязи этих заболеваний [145].

Довольно подробно изучалась эффективность ингаляционного введения оксида азота с целью профилактики формирования БЛД. В систематическом обзоре, включающем 11 работ, подтверждено профилактическое воздействие данного метода при формировании БЛД. Американское агентство по контролю и качеству продуктов и лекарственных препаратов рекомендует метод для доношенных новорожденных и недоношенных с гестационным возрастом

более 35 недель [194]. По заключению Cochrane Library, метод ингаляций оксида азота не эффективен для профилактики формирования БЛД при позднем применении; раннее рутинное применение ингаляций оксида азота у недоношенных детей может снизить тяжесть повреждения головного мозга и улучшить выживание в отсутствие БЛД. Раннее проведение ингаляций оксида азота не предотвращает развитие БЛД у глубоконедоношенных [85, 145].

В связи с незрелостью антиоксидантной системы недоношенных новорожденных, апробирован ряд антиоксидантов в составе их комплексного лечения. Некоторые из них оказывают положительное влияние на отдельные симптомы (цитировано по Wu Shou-Yien) [194]. Напротив, восполнение витамина Е у глубоко недоношенных детей, рекомендованное Комитетом по питанию Американской академии педиатрии с целью профилактики ретинопатии, внутричерепных кровоизлияний и хронических заболеваний легких, в клинических испытаниях не уменьшало частоту формирования БЛД, но повышало риск некротизирующего энтероколита и сепсиса [194].

Не влияли на частоту БЛД введение тироксина, а также проведенное у 83 младенцев заместительное введение эстрадиола и прогестерона [194]. Ряд медикаментов применяется симптоматически: бронходилататоры при бронхоспазме с кратковременным эффектом, кофеин при эпизодах апное [118], хотя в рандомизированных исследованиях новорожденных, получивших кофеин, зафиксировано снижение потребности в дополнительной оксигенации и уменьшение длительности вентиляционной поддержки [158, 159]. Препараты, ингибирующие нейтрофильную активность и хемотаксис нейтрофилов, не эффективны для профилактики формирования хронического заболевания легких у недоношенных. Недавно подтверждение этого факта опубликовано библиотекой Cochrane [84]: анализировалось влияние профилактического введения кромолина натрия (Cromolyn sodium) недоношенным детям на частоту формирования хронического заболевания легких к 28 дню жизни или к 36 неделе постконцептуального возраста, на смертность, или на сочетание этих

исходов-смертность и формирование хронического заболевания легких к 28 дню жизни или 36 неделям ПКВ. Cochrane Library не рекомендует продолжение исследований в этом направлении. Нет достаточных доказательств влияния диуретиков на формирование БЛД, но практикуется краткосрочное применение при задержке жидкости с угрозой отека легких [167, 168, 194].

**Этапность терапии детей с БЛД сформулирована в Федеральных клинических рекомендациях [61].**

1 этап выхаживания - ОРИТ, отделение новорожденных.

2 этап – отделение для недоношенных детей, пульмонологическое отделение.

Амбулаторный этап - поликлиника или дневной стационар.

Длительность пребывания ребенка с БЛД на каждом этапе оказания медицинской помощи зависит от тяжести течения заболевания, наличия кислородозависимости, осложнений или сопутствующей патологии, а также от структуры медицинского учреждения.

Лечение БЛД начинается в ОРИТ или на 1 этапе выхаживания, после верификации диагноза к 28 дню жизни ребенка. В остром периоде обязательна кислородотерапия для поддержания  $SpO_2 > 90\%$ . Желательно восстановление спонтанного дыхания в возможно ранние сроки. Рекомендуется обеспечение питания с повышенной калорийностью и увеличением содержания белка в рационе до 3-3,5г/кг/сутки. Системные глюкокортикоиды должны применяться короткими курсами и только у детей с тяжелым течением БЛД при смягчении режимов вентиляции и отлучении от кислородной поддержки.

Детям, сформировавшим БЛД, показана длительная (до 6-12 мес.) базисная глюкокортикоидная терапия. В настоящее время предпочтение отдается ингаляционным глюкокортикоидам (микронизированному будесониду) 500-1000 мкг/сутки через компрессионный небулайзер. Детям до 6 мес. препарат назначается с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия

родителей. Критерием отмены будесонида служит отсутствие бронхообструктивного синдрома при очередной респираторной инфекции. В остром периоде показано кратковременное применение диуретиков и бронхолитиков. Длительная диуретическая терапия не показана в связи с высоким риском развития нефролитиаза, а также не показана рутинная терапия бронхолитиками, которые должны оставаться в резерве на случай обострения БЛД и нарастания бронхообструктивного синдрома. Антибиотикотерапия проводится по показаниям.

При необходимости дополнительной оксигенации желательна  $\text{SaO}_2 > 92-95\%$ , у детей, формирующих легочное сердце, - до 96%. При стабилизации состояния ребенок, нуждающийся в дополнительной оксигенации, может быть выписан домой с рекомендациями по ведению на амбулаторном этапе и по продолжению кислородотерапии через концентратор. Такой подход позволяет снизить частоту обострений БЛД, вызванных внутрибольничной инфекцией. При наличии сопутствующей патологии и в случае тяжелого течения БЛД ребенок переводится на 2 этап выхаживания в отделения недоношенных детей, где получает комплексную терапию, направленную на улучшение темпов физического и психомоторного развития, а также на борьбу с инфекционными осложнениями, в том числе, обострениями БЛД.

После выписки из стационара необходима базисная противовоспалительная терапия, аналогичная таковой при бронхиальной астме.

**Показания для назначения базисной противовоспалительной терапии:**

- симптомы хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка), бронхообструкция вне обострения заболевания;
- развитие осложнений БЛД: тяжелой гипотрофии, легочного сердца;
- кислородозависимость в домашних условиях;
- частые обострения заболевания;

- развитие облитерирующего бронхолита, бронхиальной астмы в исходе БЛД.

Назначаются ингаляционные глюкокортикоиды через спейсер (флутиказон по 50-100 мкг в сутки, беклометазон по 100-200 мкг), либо с помощью небулайзера (будесонид 500 мкг в сутки) до клинического и рентгенологического улучшения курсом 3 месяца и более. Терапия обострений БЛД проводится в стационаре.

Амбулаторный этап наблюдения детей с БЛД предусматривает дифференцированное ведение больных в зависимости от формы, периода и тяжести заболевания, особенностей его клинического течения, развития осложнений. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится обязательный контроль физического и психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии. При отсутствии обострений заболевания пульмонолог должен осматривать ребенка с БЛД не реже 1 раза в 6 месяцев. В случае необходимости контрольное обследование и восстановительное лечение проводится в условиях дневного стационара.

Рекомендуется наблюдение пациентов с БЛД до 3-летнего возраста, после чего необходимо верифицировать исход заболевания. В случае формирования хронической бронхолегочной патологии в исходе БЛД ребенок должен находиться под наблюдением пульмонолога постоянно.

На современном этапе активно развиваемым профилактическим направлением является пассивная и активная иммунизация глубококонедоношенных детей [62, 82] с целью реального снижения заболеваемости и смертности. Получены доказательства эффективности и безопасности пассивной иммунизации детей с БЛД против РСВ инфекции: из 174 вакцинированных детей с БЛД ни один не имел РСВ-обусловленного обострения заболевания в течение всего эпидемического сезона [6, 24].

Таким образом, в настоящее время большинство детей с БЛД выживают, но сохраняются проблемы повышенного риска респираторных инфекций,

гиперреактивности бронхов, сохраняются такие тяжелые осложнения, как легочное сердце, рецидивирующие пневмотораксы. Все больше доказательств того, что выздоровление от БЛД к 2-3 годам весьма условно. Верификация исхода БЛД в настоящее время подразумевает под собой уточнение состояния респираторной системы ребенка, перенесшего механическую вентиляцию легких в неонатальном периоде, к моменту окончания раннего детского возраста. Очень большой проблемой остается задержка роста, пониженное питание и отставание в физическом развитии в целом. Белково-энергетическая недостаточность замедляет соматический рост и развитие новых альвеол, дефицит некоторых нутриентов и витаминов повышает риск легочного повреждения. По мере увеличения выживаемости глубоко недоношенных детей и совершенствования медицинских технологий стремительно пересматриваются многие аспекты, проблемы БЛД, вплоть до патогенеза, что является основанием для продолжения наблюдений за данным контингентом больных. В настоящее время единственным эффективным методом профилактики обострений БЛД является вакцинация против респираторных инфекций, которой посвящена вторая часть обзора.

## **Часть 2. Вакцинация детей с бронхолегочной дисплазией**

В настоящее время во всем мире интенсивно изучаются меры профилактики формирования БЛД, а также терапия, устраняющая жизненно опасные осложнения и направленная на увеличение выживаемости этих больных с уменьшением тяжести течения заболевания [24, 61]. Тяжесть течения БЛД зависит от многих факторов, в том числе на течение болезни влияют респираторные инфекции, способствующие обострениям БЛД и, в конечном итоге, ухудшающим ее исход [24, 164]. По современным представлениям, системная инфекция или локальная пневмония, диагностируемые после рождения ребенка, являются важными этиопатогенетическими факторами, часто запускающими порочный круг формирования БЛД: ДН, обусловленная пневмонией и проявляющаяся цианозом и частыми апноэ, требует

респираторной поддержки, включая ИВЛ, что чревато нозокомиальной инфекцией, ухудшающей газообмен. Ухудшение показателей газообмена ведет к увеличению длительности кислородзависимости, изменению режима респираторной поддержки, т. е. к повышению риска формирования БЛД. Более того, системная инфекция способствует повторному открытию артериального протока, не поддающегося терапии индометацином, а сочетание системной инфекции с открытым артериальным протоком повышает риск формирования БЛД и, при лево-правом шунтировании, повышает потребность в кислороде. При сформировавшейся БЛД обострения заболевания провоцируются респираторными инфекциями [194].

В начале XXI столетия частота внутриутробного инфицирования у детей с массой тела при рождении меньше 1500г остается высокой [97], 50% из них повторно госпитализируются на первом году жизни, 30% - на втором году жизни в связи с респираторными инфекциями [73, 135]. Известно, что наиболее частым возбудителем респираторных инфекций является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Вирус обнаруживается у 75% детей с бронхиолитом, у трети всех детей, госпитализированных по поводу респираторных инфекций в возрасте меньше 6 месяцев. Более того, обнаружено влияние РСВ-инфекции на функцию внешнего дыхания у детей школьного возраста с БЛД в анамнезе [120]. Вирусы гриппа, парагриппа выявляются у 10-30%, *M.pneumonia* - в 5-15%, метапневмовирус человека - в 9% [41]. Мало исследований по идентификации возбудителей при обострениях БЛД, хотя общепринято считать, что ухудшение заболевания связано чаще всего с интеркуррентной респираторной вирусной инфекцией. Сероконверсия по титру IgM установлена к *M.hominis* – у 25% , *M.pneumoniae* – у 21,6%, *S. Pneumonia* – у 18,2%, CMV – у 18%, *P. jierovici* – у 16,7%, семейству хламидий – у 15%, ВПГ I и II типа – у 12%, *S. Trachomatis* – у 10,5%, к *U.urealiticum* не обнаружена ни у одного из обследованных [48].

Вакцинация – эффективный способ профилактики респираторных инфекций. Современная медицина располагает эффективными и безопасными вакцинами против разнообразных штаммов вируса гриппа, разных серотипов пневмококка, против гемофильной инфекции типа b и микобактерий туберкулеза [37, 38]. Вакцинация против пневмококковой инфекции включена в прививочные календари многих стран, в том числе в Национальный календарь РФ. Безопасность и эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья подтверждена наблюдениями, проведенными в нашем центре [19]. Вакцинация против *Neisseria meningitidis* типа b также широко распространена, по рекомендации ВОЗ со временем должна быть включена в национальные календари всех стран. Вакцинация против гемофильной инфекции не имеет абсолютных противопоказаний. Дети с БЛД входят в категорию пациентов с повышенным риском тяжелого течения респираторных инфекций в силу ряда причин, способствующих замедлению развития легких и снижению иммунной защиты [49]:

- незрелость бронхолегочной системы
- повреждения легочной ткани на фоне респираторной поддержки, сопровождающиеся снижением функции внешнего дыхания
- иммунодефицитные состояния
- пониженное питание

Обнаружены также некоторые иммунологические особенности, заключающиеся в изменениях уровней цитокинов, участвующих в процессах воспаления и ремоделирования легочной ткани [32].

Поскольку в настоящее время БЛД рассматривается как хроническое бронхолегочное заболевание, развивающееся преимущественно у недоношенных детей, при вакцинации детей с БЛД должны быть приняты во внимание все особенности вакцинации, касающиеся недоношенных детей и детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

Проблемам вакцинации недоношенных детей, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, уделяется много внимания, в том числе отечественными исследователями [62]. На практике вакцинация недоношенных детей проводится позднее, чем у доношенных по хронологическому возрасту, хотя очевидна необходимость ранней вакцинации именно недоношенных детей в связи с их предрасположенностью к инфекциям. Известно, например, что среди больных, госпитализированных в связи с различными инфекциями, недоношенные составляют 12-15%, из госпитализированных по поводу коклюша половину составляют дети с низкой массой тела при рождении [136]. У недоношенных повышен риск инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе с развитием сепсиса. Повышенный риск инфицирования недоношенных связывают со снижением абсолютного числа лимфоцитов, с антенатальным и постнатальным введением кортикостероидов. Не все ясно с особенностями транспорта материнских антител у недоношенных детей. Известно, что антительный ответ совершенствуется до 2-летнего возраста. В исследованиях, проведенных близко к 2000 году, продемонстрирована зависимость антительного ответа недоношенных от гестационного возраста, от уровня материнских антител, от введения препаратов крови и иммуноглобулинов [147, 176]. Доказано, что у недоношенных наиболее часто, по сравнению с доношенными, развиваются такие побочные реакции, как апноэ, брадикардия, десатурация. До конца не изучены факторы, влияющие на частоту побочных эффектов вакцинации у недоношенных. При исследовании эффективности и безопасности вакцинации [96, 104], подробно изучаются выраженность и длительность иммунной реакции недоношенных детей на различные виды вакцин и способы их введения [63, 70, 129], а также влияние вакцинации на течение основного заболевания [37]. К настоящему времени установлено, что несмотря на более низкий титр антител при первичной иммунизации недоношенных в соответствии с хронологическим возрастом по сравнению с доношенными, в

целом у недоношенных достигается протективный уровень антител против большинства инфекций [96, 129]. И у недоношенных, и у доношенных детей концентрация антител после первичной иммунизации быстро снижается, что может иметь большее клиническое значение у недоношенных из-за более низкого исходного уровня. Это является основанием для бустерного введения вакцины, в том числе у недоношенных детей, тем более что иммунная память у них не скомпрометирована [74]. Следует учитывать, что речь идет об исследованиях, выполненных в Европе и США у условно здоровых недоношенных детей, не получавших стероидов, иммуноглобулинов и препаратов крови. В недавнем мультицентровом исследовании в Испании больше 85% здоровых недоношенных детей на введение вакцины «Превенар 13» в возрасте 2,3,4 месяцев отвечали концентрацией антикапсульных антител равной или превышающей 0,35  $\mu\text{г}/\text{мл}$  на все серотипы, кроме 5, 6А, 6В. Средняя геометрическая антител у недоношенных была ниже, чем у доношенных. После введения такой же дозы в 12 месяцев возрастание средней геометрической антител у 97% детей было одинаковым для всех серотипов, не было различий между недоношенными и доношенными детьми [139]. В работе, выполненной в Великобритании, в группе недоношенных были как здоровые дети, так и больные, у них абсолютное количество антител было ниже, чем у доношенных, хотя и достигало протективного уровня, различия сохранялись в течение года. Кроме того, на уровень антител против пневмококка влияют вакцины, введенные одновременно с пневмококковой. Например, высокие уровни антител к пневмококку выявлены у недоношенных детей, получивших вакцинацию РКV 7 одновременно с вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, с инактивированной вакциной против полиомиелита, против *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis* группы C. Часть этих детей одновременно получили иммунизацию против РСВИ (паливизумаб) [142].

Детей с бронхолегочной патологией вакцинируют в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, соблюдая некоторые

специальные правила: подготовка к вакцинации и методы поствакцинального ведения должны соответствовать правилам вакцинации для детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями и пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе на фоне иммунокорригирующей терапии [1]. Кроме того, у пациентов, вакцинированных при рецидивирующем течении заболевания, необходимо проводить микробиологическое исследование мокроты, трахеального аспирата или бронхиальных смывов с целью выбора препарата для ревакцинации [1]. В настоящее время особое внимание уделяется вакцинации детей с бронхиальной астмой. Установлено, что дети с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести могут быть вакцинированы в состоянии неустойчивой ремиссии в течение месяца или в стадии стойкой ремиссии в течение месяца и далее. Вакцинацию проводят на фоне лечения основного заболевания в соответствии с рекомендациями по лечению аллергических заболеваний. Не выявлено ухудшения течения основного заболевания у детей, вакцинированных против гемофильной инфекции [38, 40]. Более того, положительный эффект вакцинации выразился в снижении частоты приступов бронхиальной астмы в течение 1 года, снижении тяжести течения астмы, в снижении частоты присоединения ОРИ. У 40%-60% детей с бронхиальной астмой, вакцинированных вакциной «Пневмо 23», снизилась частота ОРИ и обострений хронических очагов инфекции, уменьшилось число дней с бронхообструкцией, снизилось применение антибиотиков при осложненном течении ОРИ, уменьшился объем терапии бронхиальной астмы [37]. У детей с бронхиальной астмой, вакцинированных АКТ-ХИБ вакциной, нарастают антитела к полисахариду H. Influenzae типа b и снижается уровень IgE- антител к этому антигену. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с бронхиальной астмой вакциной «Пневмо 23» приводит к снижению уровня Ig-E антител к S. pneumonia у пациентов с исходно высокими их уровнями с одновременным нарастанием Ig-G антител к смеси полисахаридов, входящих в состав «Пневмо 23» [37]. Данные об

эффективности вакцинации против пневмококка у детей с хроническими бронхитами и врожденными пороками развития легких получены в нашем центре [57].

Вакцинации детей с БЛД касается гораздо меньше работ, между тем проблема является актуальной в связи с тяжестью состояния этого контингента больных, вызванной сочетанием глубокой недоношенности с БЛД и коморбидными заболеваниями, свойственным детям, рожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Кроме того, известно, что у детей с БЛД респираторные вирусные инфекции протекают, как правило, тяжело, особенно РСВ инфекции [5]. Интересно, что частота респираторных инфекций при новой форме БЛД меньше, чем при классической [50]. В настоящее время доминирует точка зрения о необходимости вакцинации детей с БЛД в соответствии с Национальным календарем [7, 61, 62]. Учитывая вероятность обострения и ухудшения течения БЛД в связи с респираторными заболеваниями, особую целесообразность приобретает профилактика респираторных вирусных и бактериальных инфекций.

РСВ является наиболее значимым патогеном вирусной природы, приводящим к тяжелым обострениям бронхолегочного процесса у детей с БЛД. Попытка вакцинации инактивированным РСВ, предпринятая в конце XX века, была признана неудачной [75]. Таким образом, до настоящего времени не существует лицензированных вакцин для профилактики этой инфекции, но широкое распространение получила пассивная иммунизация. Введение иммуноглобулина против РСВИ детям с БЛД сопровождалось уменьшением длительности течения РСВ-инфекции, тяжести респираторных проявлений, количества госпитализаций, потребности в дополнительной оксигенации [75]. В связи с некоторыми недостатками метода, главным из которых оказалось увеличение летальности среди детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, введение иммуноглобулина было заменено паливизумабом - гуманизированными моноклональными антителами, связанными с F-белком.

Паливизумаб одобрен FDA в США для применения у недоношенных детей и детей с БЛД в 1998 году, в России - в 2010 году [6, 172]. В 2011 году Cochrane Library представлен систематический обзор с мета-анализом 2473 исследований, опубликованных в 1990-2007 гг., из которых отобрано 10, включающих более 15000 младенцев с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции – детей с гестационным возрастом при рождении менее 35 недель, с хроническими легочными заболеваниями, с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Только у 5 из 15000 летальный исход был связан с РСВ-инфекцией, но общая смертность и число госпитализаций были ниже среди младенцев, получивших паливизумаб, по сравнению с младенцами, не получившими данный препарат [82]. Оригинальные исследования выполнены в нашем центре по пассивной иммунизации паливизумабом против РСВ-вирусной инфекции у детей группы высокого риска тяжелого течения данной инфекции [45], в том числе исследования, охватывающие четыре сезона, по иммунизации детей с БЛД [25], доказывают эффективность и безопасность паливизумаба. К настоящему времени мировой опыт иммунопрофилактики РСВ-инфекции насчитывает 20 лет, его промежуточные итоги подведены на XI Всемирном конгрессе по перинатальной медицине в Москве в июне 2013г [36]. Отмечено, что в проведенном в 2003 году проспективном мультицентровом когортном исследовании с катamnестическим контролем доказано снижение госпитализаций детей с БЛД, получивших иммунизацию паливизумабом, на 72% [153]. Клинические наблюдения у 1502 детей, в которые были включены дети с БЛД моложе 2 лет и младенцы с гестационным возрастом меньше 35 недель в возрасте меньше 6 месяцев, показали значимое влияние паливизумаба на снижение числа госпитализаций по поводу РСВ - инфекции и длительность дополнительной оксигенации [94].

В исследованиях, выполненных в РФ, среди госпитализированных по поводу респираторных заболеваний детей в возрасте до 2 лет РСВ-инфекция составляет 35-30%, что близко к уровню в Европе [45, 155, 171]. Дети с БЛД

относятся к группе повышенного риска, с возможностью не только тяжелого течения РСВ инфекции, но и летального исхода [187]. В работе, выполненной в рамках программы по иммунопрофилактике РСВ-вирусной инфекции в г. Москве в сезон 2012/2013г., у 95 детей с БЛД произведено от 3 до 5 введений паливизумаба, без нежелательных побочных реакций. Среди вакцинированных детей не было подтвержденных РСВ-инфекций, не было госпитализаций по этому поводу. Кроме того, авторами сделан вывод об экономической целесообразности иммунизации. Для определения экономических затрат авторы воспользовались зарубежными сведениями о предполагаемой частоте госпитализаций и летальных исходов у детей группы риска, не получивших иммунизацию против РСВ-инфекции [34]. Во многих странах мира для детей с БЛД рекомендована иммунизация паливизумабом до 2 лет, государством финансируются программы иммунизации для недоношенных детей с гестационным возрастом до 33 недель, для детей 33-35 недель гестации учитывается ряд дополнительных факторов риска. В качестве дополнительных факторов риска тяжелого течения РСВ-инфекции обсуждаются нейромышечные заболевания и состояния, связанные с проблемами эвакуации секрета. Сведений об эффективности и безопасности иммунизации паливизумабом у детей с БЛД, ассоциированной с нейромышечными заболеваниями, как и с вторичным иммунодефицитом, в доступной литературе нами не найдено.

В РФ интенсивно изучаются распространенность РСВ-инфекции, факторы риска тяжелого течения данного инфекционного процесса, а также эффективность иммунизации отдельных групп детей с учетом экономической целесообразности [25, 44, 56, 171, 174]. Канадским педиатрическим обществом рекомендовано обязательное обследование недоношенных детей на респираторно-синцитиальную инфекцию при выписке домой из отделений интенсивной терапии с последующей профилактикой РСВИ [123]. В самых последних проспективных исследованиях обнаружено, однако, что

недоношенные, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, в котором строго соблюдались рекомендации по профилактике вирусных инфекций, существенно реже болеют респираторными вирусными инфекциями по сравнению как с недоношенными, так и с доношенными детьми других стационаров, а также с детьми, обследованными через 2-4 месяца после выписки домой [79]. Американским комитетом инфекционных заболеваний на основании длительных наблюдений (с 1998 г по 2014 г) рекомендовано сезонное введение паливизумаба недоношенным детям с учетом гестационного возраста и хронологического: недоношенным с гестационным возрастом меньше или равным 28 неделям в возрасте до 12 месяцев, недоношенным с гестационным возрастом от 29 до 31 недели гестации в возрасте до 6 месяцев, с гестационным возрастом 32-35 недель до 6 месяцев при наличии дополнительных факторов риска [91]. По сравнению со здоровыми доношенными детьми, дети в возрасте моложе 2-х лет с БЛД имеют повышенный риск госпитализаций по поводу РСВ-инфекций. По данным Канадского регистра получивших паливизумаб, уровень госпитализаций в связи с РСВ – инфекцией оказался одинаковым для получивших паливизумаб на первом году жизни и получившими паливизумаб на втором году жизни. Эти данные, полученные на основании наблюдения за 1297 детьми, подтверждают целесообразность иммунизации детей с БЛД не только на первом году жизни, но и на втором [185].

Отмечен неуклонный рост респираторной заболеваемости детского и взрослого населения в мире [16]. Гемофильная палочка типа b и пневмококк являются наиболее частыми возбудителями воспалительных заболеваний легких. Носителями гемофильной палочки типа b являются около 40% детей в возрасте до 5 лет. Среди детей с хроническими заболеваниями органов дыхания гемофильная палочка типа b выделяется в монокультуре у 41% и в ассоциации с пневмококком у 30%. Применяемая в настоящее время терапия, включающая антибиотики широкого спектра, муколитические и отхаркивающие средства,

физиотерапевтические процедуры и ЛФК, дает кратковременный эффект и имеет свои побочные действия. Заболевания, вызванные гемофильной палочкой типа b и пневмококком, имеют затяжное течение характер и склонность к хронизации, вызывая иногда необратимые морфологические изменения бронхолегочного аппарата уже в детском возрасте с нарушением естественных механизмов защиты легких [16]. По данным Американской академии педиатрии 2002 года, уровень тяжелых заболеваний и смертность от инфекций, ассоциированных с гемофильной палочкой типа b, наиболее высок среди детей младше 2 лет, взрослых старше 65 лет и людей с факторами, способствующими осложнениям данной инфекции, к которым, в том числе, относятся хронические сердечно-легочные и нейромышечные заболевания, скомпрометированный иммунитет. Очевидно, что дети с БЛД находятся в группе высокого риска инфицирования указанными бактериальными патогенами. Важно, что пневмококк и гемофильная палочка типа b относятся к этиологически значимым для обострений хронических заболеваний легких, что приводит к ухудшению течения и прогноза данного заболевания [1]. Связь обострений хронических легочных заболеваний с пневмококком и гемофильной палочкой типа b логично предположить у детей с БЛД, являющейся хроническим заболеванием бронхолегочной системы недоношенных детей, получавших респираторную поддержку в неонатальном периоде. Сведения об эффективности вакцинации против гемофильной инфекции типа b неоднозначны [84].

В России вакцинация против гемофильной инфекции типа b разрешена и рекомендована Минздравом РФ с 1997 г., а в 2011 издан приказ, в соответствии с которым прививка против данной инфекции для детей из групп риска внесена в Национальный календарь. В регионах России проводятся различные программы по профилактике гемофильной инфекции типа b в группах риска, причем в ряде регионов предполагается сплошная плановая вакцинация всех детей раннего возраста.

Показано, что после введения вакцины Акт-ХИБ в течение года отмечено снижение частоты ОРВИ и обострений хронических бронхолегочных заболеваний с  $3,38 \pm 0,28$  до  $2,6 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ) и с  $2,3 \pm 0,22$  до  $1,62 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ) соответственно [1]. Однако, в этом же исследовании, у вакцинированных детей с хронической бронхолегочной патологией при бактериологическом обследовании через год после вакцинации частота выделения гемофильной палочки типа b (53,8%) не отличалась от таковой у невакцинированных больных. Последние исследования у детей и взрослых, госпитализированных по поводу лабораторно подтвержденной пневмонии, ассоциированной с гемофильной инфекцией типа b, показали, что ее частота была ниже среди вакцинированных, по сравнению с теми, кто не получил вакцинацию [109]. В ранних исследованиях [87, 117, 132] установлено, что вакцинация недоношенных детей против гемофильной инфекции протективна, эффективность зависит от гестационного возраста детей, схемы проведения прививок и от вида использованного белкового конъюгата. Более того, оказалось, что средний геометрический титр антител к гемофильной палочке типа b в поствакцинальном периоде у недоношенных с гестационным возрастом менее 30 недель с экстремально низкой массой тела при рождении, был выше по сравнению с титром у вакцинированных доношенных детей [86].

В России массовое применение получила вакцина Акт-ХИБ (Франция), зарегистрирована также бельгийская вакцина Хиберикс, комбинированные вакцины Пентаксим и Инфанрикс содержащие антиген гемофильной инфекции типа b. Схема вакцинации зависит от возраста первой прививки [7]. Австралийский департамент здоровья рекомендует вакцинацию против гемофильной инфекции детям до двух лет с кардиологическими, респираторными или неврологическими заболеваниями [68].

Около 80% респираторной заболеваемости составляют пневмонии, среди которых преобладают пневмококковые [7]. Опасными для жизни и прогностически неблагоприятными в отношении инвалидизации остаются

пневмококковый менингит и бактериемия, высока частота пневмококкового отита.

Частота носительства пневмококка очень высока в детских коллективах [37]. В РФ зарегистрированы две конъюгированные противопневмококковые вакцины- 13-валентный Превенар и 10-валентный Синфлорикс [35]. Результаты исследования эффективности семивалентной конъюгированной пневмококковой вакцины (Превенар–PCV7), проведенного в 2011г. в Новосибирске, опубликованы в 2013г. Вакцинировались дети из двух групп риска- с БЛД и с врожденными пороками сердца. Вакцинация привела к снижению заболеваемости внебольничными пневмониями с 16% до 1%, снижению общей заболеваемости. Среди вакцинированных не было ни одного случая инвазивных пневмококковых инфекций. Подтверждена безопасность вакцинации в обеих группах пациентов [9]. Штаммы пневмококка, входящие в 13-валентную конъюгированную вакцину, наилучшим образом совпадают со штаммами, обнаруженными у детей, болеющих назофарингитами и отитами [42]. Вакцинация 13-валентной пневмококковой вакциной включена в Национальный календарь прививок РФ в 2015 году, назначается с двухмесячного возраста и может сочетаться с любой вакцинацией, включенной в Национальный календарь.

Эпидемиологическая эффективность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины против новых серотипов пневмококка в отношении инвазивных пневмококковых заболеваний доказана в недавнем Британском исследовании у детей в возрасте до 1 года. Эффективность после введения одной дозы вакцины составила 75,8%, после введения 2х доз 90% [154].

На основании проспективных популяционных исследований, проведенных в Израиле, детям в возрасте до 2-х лет рекомендуется сочетанная вакцинация против пневмококка и ротавирусной инфекции, что снижает уровень госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита, не – ротавирусного гастроэнтерита, альвеолярной пневмонии, неальвеолярной

инфекции нижних дыхательных путей, а также частоту амбулаторных обращений по поводу этих заболеваний [72]. Безопасность вакцинации детей с различными хроническими болезнями против пневмококковой инфекции подтверждена в исследованиях нашего центра [19, 20, 45]. Частота выраженных общих и местных постпрививочных реакций не превышает 3%. Кроме того, через год после вакцинации состояние здоровья детей по основному заболеванию остается стабильным. Особого внимания заслуживают дети с исходом БЛД в хроническую респираторную патологию, имеющие риск развития тяжелых обострений в результате инфицирования пневмококком. У детей с БЛД старше двухлетнего возраста рекомендуется использовать полисахаридную пневмококковую вакцину Пневмо 23.

У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями вакцина Пневмо 23 приводит к бактериологической санации нижних дыхательных путей в течение года как в отношении пневмококка, так и в отношении гемофильной инфекции типа b [37]. Показано, что конъюгированная пневмококковая вакцина с успехом может быть применена у недоношенных детей 27-36 недель гестации, при этом подтверждена ее высокая иммуногенность. Во многих развитых странах конъюгированная пневмококковая вакцина рекомендована для вакцинации не только детей, но и взрослых старше 55 лет, в связи с высокой эффективностью и длительно сохраняющимся иммунитетом. Уровень антител к полисахаридам, входящим в состав Пневмо 23, нарастает, по сравнению с исходным, через 6 месяцев после вакцинации и через год все еще повышен. Подтверждено нарастание уровней саливарных иммуноглобулинов после вакцинации детей с рецидивирующим бронхитом вакциной Пневмо 23. Выявлено иммунокорригирующее действие вакцины Пневмо 23 у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, заключающееся в стимуляции синтеза антител к клеточной стенке *S. aureus* и *S. epidermidis*, с одновременным снижением уровня антител к клеточной стенке

*Streptococcus* spp., *P. aeruginosa* и *E. coli* с последующим возвращением к исходному уровню [38].

Сопоставление профиля безопасности вакцин у недоношенных и маловесных детей с побочными действиями на вакцинацию у доношенных выявило учащение эпизодов апноэ и десатурации у недоношенных, тогда как частота лихорадки и местных реакций не отличались в этих двух группах [104].

К нежелательным побочным эффектам вакцинации недоношенных относится также необходимость ИВЛ в связи с апноэ у 5,3% вакцинированных недоношенных [112]. Поскольку недоношенные дети подвержены респираторным инфекциям, протекающим с обструктивным синдромом, трудно интерпретировать обструкцию, развившуюся после вакцинации недоношенных. У 6155 недоношенных эффективность вакцинации была прослежена в течение 5 лет. Введение инактивированных вакцин, включая ХИБ (вакцина против гемофильной инфекции типа b), ПКВ7 (вакцина против пневмококка 7 валентная), детям с разной патологией, в том числе- с БЛД, снижало риск инфекции по сравнению с невакцинированными недоношенными с той же патологией (ОР 0,83) на 8-14 день после прививки. Значительное снижение частоты обструктивных эпизодов в этом исследовании отмечено у детей без патологии бронхолегочной системы после введения живых аттенуированных вирусных вакцин на 8-14 день [144]. В настоящее время, БЛД даже при условии зависимости ребенка от дополнительной оксигенации и потребности во вспомогательной вентиляции не является противопоказанием для вакцинации [62]. Гестационный возраст недоношенных детей влияет на протективность вакцин, но она зависит и от схемы прививок и от использованного в вакцине белкового конъюгата [148, 149, 150]. Исследования прошлых лет достаточно обосновывают разные схемы вакцинации в зависимости от возраста, в котором она проводится, эти схемы приводятся в современных практических рекомендациях в нашей стране и за рубежом [62, 88, 103, 149, 150, 151, 156, 170].

Результаты современных научно-практических исследований, позволяют заключить, что дети с БЛД относятся к группе детей с повышенным риском пневмотропных инфекций, чреватых обострениями заболевания с ухудшением его исхода. Вакцинация против этих инфекций является единственным эффективным и безопасным методом воздействия на их частоту и тяжесть течения. В Российской Федерации в настоящее время нет сведений о внедрении вакцинации против пневмотропных инфекций в профилактические программы пациентов с БЛД, а также о широте охвата детей с БЛД и их окружения активной иммунизацией, о внедрении вакцинации окружения против пневмотропных инфекций.

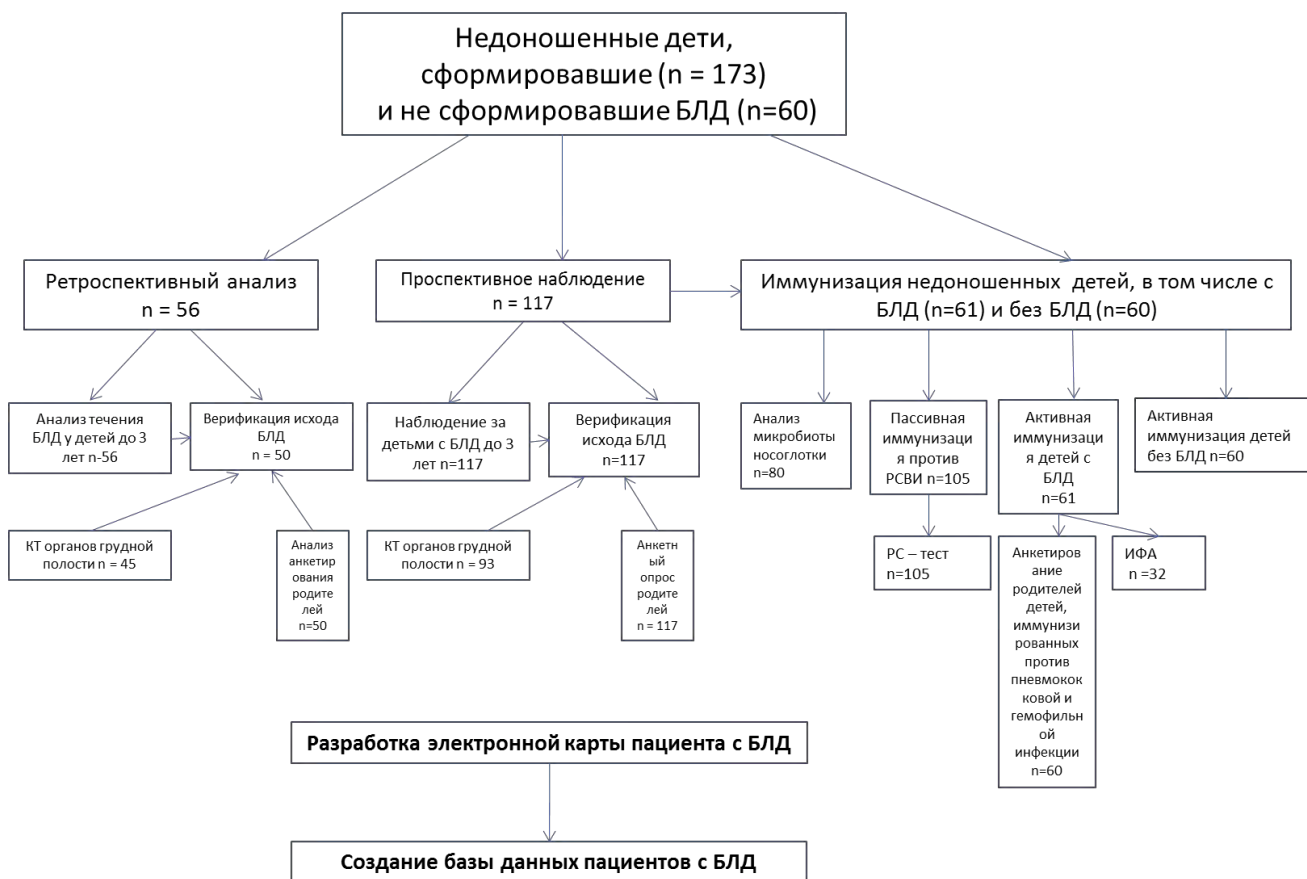
## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов) в отделении патологии раннего детского возраста (заведующие отделением д.м.н., профессор Ю.С. Акоев, к.м.н. Зими́на Е.П.), лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Н.А. Маянский), отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья (заведующая отделением Н.Е. Ткаченко), отделе лучевой диагностики (заведующий отделом, к.м.н. А.В. Аникин).

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 11 от 23.12.2014г.).

Проведено лонгитудинальное амбиспективное исследование.

Дизайн исследования – схема 1.



Работа основана на результатах ретроспективного и проспективного исследования. Ретроспективные исследования включали анализ историй болезни 56 детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД), госпитализированных в отделение патологии раннего детского возраста (ОПРДВ) в 2006-2011 гг.

Проспективное исследование состояло в наблюдении за течением и исходом БЛД у 117 детей, госпитализированных в ОПРДВ в 2012-2016 гг.

Критерии включения в исследование:

- недоношенные дети с БЛД в возрасте до 3-х лет
- дети в возрасте после 3-х лет, имеющие в анамнезе верифицированный диагноз БЛД недоношенных.

Критерии исключения:

- недоношенные дети, не имеющие в анамнезе верифицированный диагноз БЛД на момент наблюдения, в том числе не подтвержденный КТ ОГП.
- Доношенные дети, сформировавшие БЛД

Возраст детей с БЛД на момент исследования составлял от 1 месяца до 3 х лет.

Из 173 детей мальчиков было 110, девочек - 63. Минимальный гестационный возраст составил 23 недели, максимальный – 36 недель и 6 дней. Масса тела при рождении составляла в среднем  $1462,4 \pm 66,7$  г.

Среди детей, госпитализированных в 2006-2011 году мальчиков было 36, девочек 20, минимальный гестационный возраст 26 недель, максимальный 36 недель и 6 дней, масса тела при рождении в среднем составила  $1680,9 \pm 110,5$  г. Среди детей, госпитализированных в 2012-2016 году, мальчиков было 74, девочек 43, минимальный гестационный возраст 23 недели, максимальный гестационный возраст 36 недель и 6 дней, масса тела при рождении в среднем составила  $1377,3 \pm 90,1$  г.

Проведен сравнительный анализ (между госпитализированными в 2006-2011 и 2012-2016 гг.) акушерского анамнеза, неонатального анамнеза, включая введение сурфактанта и другую медикаментозную терапию. Сравнивались

гестационный возраст, масса тела при рождении, частота классической и новой формы заболевания, тяжесть течения БЛД, частота сопутствующей патологии. Форму БЛД определяли (подтверждали) в соответствии с Федеральными рекомендациями 2014 г. [61].

Таблица 2.1. Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей [65]

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

Тяжесть БЛД характеризовали как легкую, среднетяжелую, тяжелую на основании клинико-рентгенологических данных, специальный анализ тяжести течения БЛД проведен с использованием балльной шкалы оценки структурных изменений легких, выявляемых методом КТ ОГП. [65].

Верификация диагнозов сопутствующих состояний проводилась в соответствии с МКБ X.

При обследовании детей пользовались аппаратурой: электрокардиографическое (ЭКГ) исследование на аппарате Mortara instrument (Philips, Нидерланды), эхо-кардиографическое (ЭХО-КГ) исследование на аппарате Vivid-E9 (General Electric, США), ультразвуковое (УЗИ) исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря; УЗИ головного мозга (с использованием аппаратуры Logiq (General Electric, США), видео-ЭЭГ-мониторинг с использованием аппаратуры Nicolet EEG v32 (Nicolet Biomedical, США), компьютерная томография органов грудной полости с использованием аппаратуры Discovery CT750 HD (General Electric, США). По показаниям выполнялись исследования слуха методом слуховых вызванных потенциалов (ВП) и исследования зрения методом зрительных ВП на аппарате Nicolet TM EDX-Viking.

Проанализировано течение и исход БЛД к 3 годам жизни.

Масса (г) и длина тела (см) оценивались при рождении с учетом гестационного возраста по центильным таблицам [98], при госпитализации в стационары нашего Центра – по центильным таблицам ВОЗ (с поправкой на возраст) [189].

Изучен вакцинальный статус детей с БЛД и в группе сравнения. Группу сравнения составили 60 недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии, не сформировавшие БЛД.

Пассивная иммунизация против РСВ-инфекции проведена 105 детям с БЛД, 61 ребенок с БЛД вакцинирован против гемофильной и пневмококковой инфекции. Пассивная иммунизация проведена паливизумабом. При активной

иммунизации использовали вакцины: пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Превенар13), конъюгированная вакцина для профилактики гемофильной инфекции типа b (АКТ-ХИБ).

Титр специфических антител против пневмококка и гемофильной инфекции типа b исследован до вакцинации, через 1 месяц, через 3 - 6 месяцев после вакцинации. Определялись уровни специфических IgG к капсульным полисахаридам пневмококка и гемофильной инфекции типа b с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Проведен анкетный опрос родителей 50 детей в возрасте 3 - 10 лет включительно с БЛД в анамнезе. Разработанная анкета включает сведения об исходе БЛД, характеристику частоты респираторных заболеваний, эпизодов обструкции, до вакцинации и после вакцинации, сведения о графике вакцинации, оценку общего состояния детей, их физического развития, инвалидизации.

На основе анализа историй болезни создана база данных детей с БЛД, госпитализированных с 2006 г по август 2016 г включительно, в ОПРДВ ФГАУ «НМИЦЗД» МЗ РФ. Разработана электронная карта больного с БЛД, позволяющая пополнять базу данных.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 24 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.), в частности, с применением модулей IBM SPSS Statistics Base и IBM SPSS Exact Tests. Одновыборочные критерии служили для проверки соответствия распределения выборки нормальному. При использовании параметрической статистики определяли средние величины ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ), отклонение от средней арифметической ( $\delta$ ).

Для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, в качестве описательной статистики приводились медиана (50-й перцентиль), а

также 25 и 75 перцентили (нижний и верхний квартиль). Для изображения одномерного распределения вероятностей использована ящичковая диаграмма. Нижняя граница является 25 перцентилем, верхняя – 75 перцентилем. Горизонтальная черная черта, пересекающая ящичек - медиана. Верхняя и нижняя границы ящика – сгибы. Т-образные столбцы, выходящие за пределы ящичков - внутренние ограничители/усы. Точки - это выбросы, т.е. значения, которые лежат за пределами усов. Звездочки - это экстремальные выбросы (наблюдения/строки, которые имеют значения, превышающие высоту ящичков, больше чем в три раза). При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для признаков, распределение которых отлично от нормального, - критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных – метод  $\chi^2$ , критерий Пирсона, точный критерий Фишера.

Полученные результаты считали статистически значимыми (достоверными) при  $p < 0,05$ .

При анализе связи между признаками использован метод корреляции (r) Пирсона. Сила связи считалась слабой при  $r = 0-0,299$ , средней при  $r = 0,3- 0,699$ , сильной при  $r = 0,7-1,0$ .

Для характеристики нелинейной зависимости использован ранговый коэффициент корреляции Кендалла.

Анализ диагностической и прогностической значимости массы тела ребенка при рождении для тяжести течения бронхолегочной дисплазии при помощи балльной оценки результатов компьютерной томографии органов грудной полости, а также оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC- кривых. Экспертная шкала значений AUC: интервал AUC 0.9-1.0 – отличное; 0.8-0.9 – очень хорошее; 0.7-0.8 – хорошее; 0.6-0.7 – среднее; 0.5-0.6 – неудовлетворительное.

### ГЛАВА 3.

#### Современное течение и исходы БЛД: результаты моноцентрового исследования

##### 1. Сравнительная оценка анамнестических и клинических данных пациентов с БЛД в досурфактантную и постсурфактантную эру

В 2006 г. в стационары Центра был госпитализирован 171 ребенок раннего возраста, только у двоих из них был поставлен диагноз бронхолегочной дисплазии, что составило 1,1% от числа госпитализированных. Начиная с 2007г до 2011г включительно, доля пациентов с основным или сопутствующим диагнозом БЛД достигла 8,6-9,7% от числа госпитализированных в год, без существенных различий между годами (таблица 3.1. 1).

Таблица 3.1. 1. Динамика частоты встречаемости диагноза БЛД в стационарах Центра в 2006-2016гг

Годы	Общее число детей, госпитализированных в течение года	Число детей с БЛД, госпитализированных в течение года	Доля (в %) госпитализированных с БЛД от общего числа госпитализированных	р
2006	171	2	1,1%	p>0,05
2007	266	23	8,6%	p>0,05
2008	267	26	9,7%	p>0,05
2009	339	30	8,8%	p>0,05
2010	272	24	8,8%	p>0,05
2011	283	27	9,5%	p>0,05
2012	286	54	18,8%*	*p<0,05
2013	309	46	14,9%	p>0,05
2014	324	62	19,1%	p>0,05
2015	367	95	25,8%*	*p<0,05
2016	444	90	20,2%	p>0,05

\*- различия между 2012 и 2015 годом.

С 2012г до 2016г включительно доля детей с БЛД составила от 18,8% до 25,8% в год  $p < 0,05$  (таблица 3.1.1). В среднем в 2006-2011гг. доля детей, госпитализированных по поводу БЛД, от общего числа госпитализированных детей составляла 8,26%. В 2012-2016гг. доля детей с БЛД от общего числа госпитализированных составила в среднем 20,05%, различия с 2006-2011 гг. высоко значимы ( $p < 0,001$ ).

Ретроспективная оценка течения БЛД проводилась на основании выписок из историй болезни детей с данным заболеванием, госпитализированных в стационары Центра и вошедших в базу данных 2006-2011гг. ( $n=56$ ). Проспективное исследование проводилось на основании собственных наблюдений за госпитализированными детьми с диагнозом БЛД и вошедшими в базу данных 2012-2016 гг., ( $n=117$ ).

Каждая база данных содержит персональные сведения: дата рождения, номер амбулаторной карты и историй болезни с датами госпитализаций, акушерский и неонатальный анамнез, сведения о введении препаратов сурфактанта, длительность и режим респираторной поддержки, длительность кислородзависимости, форма и тяжесть БЛД, сопутствующие заболевания, динамика роста и массы тела, исход БЛД к 3-м годам жизни, сведения о состоянии больного после 3-х лет жизни.

Сведения об акушерском анамнезе матерей содержались в медицинской документации только у 54 детей с БЛД из базы данных 2006-2011гг и у 98 детей с БЛД из базы данных 2012-2016гг.

Сравнительный анализ акушерского анамнеза матерей детей с БЛД по базам данных 2006-2011гг и 2012-2016гг. представлен в таблице 3.1. 2.

Возраст матери во время родов указан в 33 выписках за 2006-2011 гг. и в 30 выписках из 117 за 2012-2016гг., существенных различий по этому параметру не выявлено.

Не было также различий по частоте беременностей, наступивших в результате ВРТ, и составивших в обеих базах 9-10% ( $OR=0,9, F=0,999$ ).

Таблица 3.1.2. Сравнительная оценка данных акушерского анамнеза матерей по базам данных детей с БЛД (2006-2011 и 2012-2016гг.)

№п/п	Акушерский анамнез	Абсолютное число/частота в % в базе 2006-2011гг. (n=54)	Абсолютное число/частота в % в базе 2012-2016гг. (n=98)	Достоверность различий-критерий Student'a (p)
1.	Беременность, наступившая с помощью ВРТ	5/54* 9,2%	10/98 10,2%	p>0,05
2.	Многоплодная беременность	4/54 7,4%	21/98 21,4%	p<0,01
3.	Инфицированность матери во время беременности	22/54 40,7%	26/98 26,5%	p>0,05
4.	Возраст матери на момент рождения ребенка (M±m) Медиана (ИКР)	30,8±1,01 n=33 30,00 [26,50 35,50]	29,9 лет ±1,07 n=30 29,00 [26,00 35,25]	p>0,05
5.	Оперативные роды плановые	11/54 20,3%	37/98 37,7%	p>0,05
6.	Экстренные оперативные роды	24/54 44,4%	20/98 20,4%	p<0,005
7.	Оперативные роды (экстренное и плановое вмешательство)	35/54 64,8%	57/98 58,2%	p>0,05

\*- при анализе отдельных факторов «n» меньше общего исходного числа больных в базе в связи с отсутствием сведений в медицинской документации.

Беременность наступила в результате повторных ЭКО у 6 матерей - от 2 до 6 попыток (у двоих из базы 2006-2011гг. и у 4 из базы 2012-2016гг.). Многоплодная беременность оказалась достоверно более частой в 2012-2016 гг.

(OR=0,29,F=0,0378). В эти же годы уменьшилась частота экстренного оперативного вмешательства в родах (OR=3,12,F=0,002638,  $p<0,01$ ), но увеличилась частота плановых оперативных родов. Общая частота оперативных родов (экстренные и плановые оперативные вмешательства вместе) не изменилась. Частота подтвержденной инфекционной патологии у матерей во время беременности имела некоторую тенденцию к уменьшению (от 40% в 2006-2011 гг. до 26 % в 2012-2016 гг.), но различия не были достоверными. В 2006-2011 гг. уреоплазмоз выявлен у 4 из 54 матерей (7,4%), в 2012- 2016 гг. - у 4 из 98 (4,1%),  $p > 0,05$ . Токсоплазмоз, трихомониас, хламидиоз, гарденеллез обнаружен у 9 из 98 матерей (9,2%) в базе 2012-2016 г. Кольпитом и вагинозом страдали соответственно 4 из 54(7,4%) и 13 из 98 (13,3%) матерей. Вирусные инфекции, такие как Нbs, ЦМВ, герпес, ОРВИ, выявлялись во время беременности у 14 из 54 (25,9%) в базе 2006-2011гг. и у 13 из 98 (13,2%) в базе 2012-2016 гг. Бактериальные инфекции при обострениях хронических заболеваний: бронхита, гайморита, цистита, пиелонефрита во время беременности женщин диагностированы у 8 из 54 (14,8%) в базе 2006-2011гг. и у 8 из 98 (8,1%) в базе 2012-2016гг. Хориоамнионит диагностирован у 4,5% по данным, имеющимся в базе 2006-2011гг. и у 38,4% по данным базы 2012-2016гг.,  $p<0,002$ .

Полные сведения о неонатальном анамнезе недоношенных детей, сформировавших БЛД, содержались в доступной медицинской документации у 56 детей (по базе 2006-2011гг.) и у 117 детей (по базе 2012-2016гг.)

Сравнительная оценка данных неонатального периода в 2006-2011гг. и 2012-2016гг. представлена в таблице 3.1. 3.

Показано, что средний гестационный возраст детей с БЛД в 2012 – 2016 гг. достоверно уменьшился, по сравнению с 2006-2011 гг., составив  $28,6\pm 0,3$  недель против  $30,2\pm 0,4$  недель, ( $p<0,002$ ) за счет увеличения числа детей, родившихся до 28 недель гестации: среди наблюдавшихся в 2012-2016 гг. 54,7% детей были с гестационным возрастом менее 28 недель, в 2006-

2011 гг. таких детей было 39,2% ( $p < 0,005$ ).

Таблица 3.1.3. Гестационный возраст и масса тела при рождении по базам данных 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг. для детей с БЛД

№п/п	Параметры детей с БЛД при рождении	База данных детей с БЛД 2006-2011 гг. (n=56)	База данных детей с БЛД 2012-2016 гг. (n=117)	Достоверность различий между базами 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг
1.	Гестационный возраст при рождении (M±m)	30,2±0,4 нед	28,6±0,33 нед	$p < 0,002$
2.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом ≤28 недель	22/56 - 39,2%	64/117 - 54,7%	$p < 0,005$
3.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом > 28 недель - ≤ 32 недель	23/56-41,1%	27/117-23,0%	$p > 0,05$
4.	Количество детей с БЛД с гестационным возрастом > 32 недель	11/56-19,7%	26/117-22,3%	$p > 0,05$
5.	Средняя масса тела при рождении (M±m)	1508,5г±91,3	1377,3г±90,1	$p = 0,158$
6.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении < 1000 г	15/56-26,7%	55/117-47,0%	$p < 0,005$
7.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении >1000г ≤ 1500г	17/56-30,3%	31/117-26,4%	$p > 0,05$
8.	Всего детей с массой тела при рождении ≤1500 г	32/56-57,1%	86/117-73,5%	$p < 0,005$
9.	Количество детей с БЛД с массой тела при рождении >1500г ≤ 2500г	20/56-35,7%	14/117-12,0%	$p > 0,05$
10.	Масса тела при рождении >2500 г	4/56-7,2%	17/117-14,5%	$p > 0,05$

Доля детей с ЭНМТ при рождении, как и совокупная доля рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, оказалась существенно большей среди детей, наблюдавшихся в 2012-2016 гг., по сравнению с 2006-2011 гг. ( $p < 0,005$  в обоих случаях).

В период новорожденности проанализированы терапевтические подходы: сведения о введении препаратов сурфактанта, о терапии будесонидом, препаратом ипратропия бромид + фенотерол, об антибактериальной терапии на догоспитальном этапе. Сведения о частоте применения перечисленных препаратов представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1. 4. Медикаментозная терапия у детей с БЛД до госпитализации в до- и постсурфактантную эру

№ п/п	Препарат	База данных БЛД 2006-2011 гг.	База данных БЛД 2012-2016гг.	Достоверность различий р
1.	Препараты сурфактанта	18/56 32,1%	50/96 52,1%	<b><math>p &lt; 0,02</math></b>
2.	Микронизированный будесонид	22/48 45,8%	47/88 53,4%	$p > 0,05$
3.	Ипратропия бромид + фенотерол в ингаляциях: <ul style="list-style-type: none"> <li>• вместе с будесонидом</li> <li>• без будесонида</li> </ul>	27/48 56,3%  22/48 45,8% 5/48 10,4%	27/88 30,6%  23/88 26,1% 4/88 4,5%	<b><math>p &lt; 0,002</math></b>
4.	Антибактериальная терапия	37/48 77,0%	57/88 64,8%	$p > 0,05$

В группу детей, получавших терапию экзогенным сурфактантом, включены только те, в выписках которых отмечено «сурфактант введен». В базе 2006-2011 гг. только у одного больного из 56 указано, что сурфактант не вводили. В базе 2012-2016 гг. таких детей было 6 из 96. С учетом этих ограничений, доля детей, которым сурфактант вводился, выросла с 2012года,

что связано с внедрением нового протокола ведения детей с РДСН [3]. В то же время, частота применения будесонида существенно не меняется, частота применения ипратропия бромид + фенотерола достоверно уменьшилась ( $p < 0,002$ ) в постсурфактантную эру.

При анализе медицинской документации детей с БЛД обращает на себя внимание полипрагмазия. В частности пациент с БЛД в неонатальном периоде получает несколько курсов антибиотикотерапии, включающих от 2 до 10 препаратов. По результатам нашего исследования не удалось продемонстрировать значимого уменьшения частоты и длительности применения антибиотиков у этой категории больных. У большинства детей с БЛД в анамнезе фигурирует инфузионная терапия, в том числе введение СЗП, гемотрансфузии, введение иммуноглобулинов, витаминов, диуретическая терапия, кардиотоническая, противосудорожная, у части детей-гормонозамещающая, назначенные как по поводу осложнения заболевания, так и в связи с коморбидными состояниями.

По данным, имеющимся в базе 2006-2011гг., больные с БЛД на первом году жизни госпитализировались от 1 до 12 раз. Всего 56 больных на первом году жизни были госпитализированы 259 раз, что в среднем составило 4,6 госпитализации на 1 больного. В отделения реанимации и/или отделения интенсивной терапии было 47 госпитализаций, 212 госпитализаций – в другие отделения Центра. В базе 2012-2016 гг. сведения о числе госпитализаций имеются на первом году жизни у 78 больных из 117, которые были госпитализированы от 1 до 5 раз. Из 78 детей на первом году жизни по 1 разу госпитализировались 39 детей (50%). Всего у 78 детей на первом году жизни было 134 госпитализации, что составило в среднем 1,7 госпитализаций на одного больного (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5. Сравнительная оценка (по базам 2006-2011 и 2012-2016 гг.) частоты госпитализаций детей с БЛД на первом году жизни

Число госпитализаций за год	2006-2011 гг. (n=56) Абсолютное число - %	2012-2016 гг. (n=78) n/%
1 госпитализация	1/56 - 1,8%	39/78 - 50,0%
2 госпитализации	8/56 - 14,3%	28/78 - 35,9%
3 госпитализации	10/56 - 17,9%	8/78 - 10,3%
4 госпитализации	13/56 - 23,2%	0/78 - 0,0%
5 госпитализаций	7/56 - 12,5%	3/78 - 3,8%
6 госпитализаций	9/56 - 16,1%	0/78 - 0,0%
7 госпитализаций	2/56 - 3,6%	0/78 - 0,0%
8 госпитализаций	1/56 - 1,8%	0/78 - 0,0%
9 госпитализаций	3/56 - 5,4%	0/78 - 0,0%
10 госпитализаций	1/56 - 1,8%	0/78 - 0,0%
12 госпитализаций	1/56 - 1,8%	0/78 - 0,0%

Таким образом, созданные «Базы данных пациентов с БЛД» позволяют проанализировать особенности акушерского анамнеза матери и неонатального анамнеза ребенка, получить представление о медико-социальном профиле этой категории больных, о медикаментозной терапии у детей с БЛД. Сопоставления анализируемых факторов в разные временные периоды делают возможным выделение наиболее актуальных проблем, заслуживающих продолжения исследований. На основе проведенного анализа разработана электронная карта больного БЛД, которая может быть использована для постоянного пополнения «Базы данных пациентов с БЛД». Созданная «База данных пациентов с БЛД» может быть основой Российского регистра детей с БЛД. (см. приложение 1).

## 2. Сравнительная оценка формы и тяжести течения БЛД по результатам КТ ОГП.

У детей в возрасте до 3-х лет включительно анализировалось течение БЛД, а также исход БЛД к 3 годам жизни.

Из 56 детей, госпитализированных в 2006-2011 гг., классическая форма БЛД диагностирована у 46, что составило 82,1%, новая – у 10, что составило 17,9%. Из 117 детей, госпитализированных в 2012-2016 гг., у 13 не было достаточно анамнестических сведений для объективного суждения о форме БЛД. Из 104 больных с БЛД классическая форма диагностирована у 39, что составило 37,5%, новая – у 65, что составило 62,5%, различия с базой 2006-2011гг. высоко значимы,  $p < 0,001$  (рисунок 3.2.1).



Рисунок 3.2.1. Соотношение классической и новой формы БЛД в 2006-2011 и 2012-2016гг.

Клиническое течение БЛД на первом году жизни проанализировано у 37 детей госпитализированных в 2006-2011гг. У 16 из них (43,2%), заболевание проявлялось постоянными жалобами на кашель, затрудненное дыхание, при госпитализациях клинически и рентгенологически обнаруживались симптомы пневмонии или обструктивного бронхита, дыхательная недостаточность 1-3 степени, нарастающая при нагрузке, половина из них сохраняла длительную кислородзависимость, потребность в ингаляциях микронизированным

будесонидом в возрасте 12 месяцев и старше. У 21 ребенка из 37 (56,7%) отмечалось чередование обострений с периодами ремиссии заболевания.

Частота обострений у этих детей составляла от 1 раза в 2 месяца до 1 раза в 6 месяцев, пневмонии чаще отмечали в первом полугодии жизни, во втором полугодии - преобладал бронхообструктивный синдром.

Тяжесть течения БЛД в 2006-2011 гг. характеризовалась у детей с БЛД по клинико-рентгенологическим признакам. КТ органов грудной полости проведена у 38 из 56, при этом тяжелое течение БЛД было у 16 из 38, что составило 42,1%, среднетяжелое – у 12 из 38 - 31,6%, легкое – у 10 из 38 - 26,3%. Балльная оценка КТ ОГП проведена только у 4 из 38 детей, обследованных в 2011г., после внедрения отечественной оценочной шкалы в практическое здравоохранение.

Из 117 больных в базе 2012-2016 гг. клиническое течение БЛД на первом году жизни проанализировано у 51 больного. Оказалось, что непрерывно клинически активным заболевание было у 10 из 51 (19,6%), рецидивы зафиксированы у 26 из 51 (50,9%), клинически стабильными после установления диагноза БЛД, без обострений на первом году жизни, оставались 15 пациентов из 51 (29,5%).

В базе 2012-2016 гг. сведения о тяжести течения БЛД есть у 96 больных из 117. Легкое течение было у 20 из 96 (20,8%), среднетяжелое – у 53 из 96 (55,2%), тяжелое – у 23 (24,0%). По сравнению с 2006-2011 гг., за последние 5 лет БЛД реже имеет тяжелое течение ( $p < 0,05$ ), преобладает среднетяжелое течение заболевания ( $p = 0,01$ ).

Оценка тяжести течения БЛД в баллах по КТ ОГП проведена у 72 больных из 117, госпитализированных в 2012-2016 годах, после внедрения в клиническую практику отечественной шкалы балльной оценки тяжести течения заболевания. Течение БЛД оценивалось как легкое, среднетяжелое, тяжелое в соответствии с суммой баллов по шкале оценки тяжести течения заболевания по результатам КТ ОГП: легкому течению соответствуют рентгенологические

изменения, равные 5 и менее баллам, среднетяжелому – от 6 до 10 баллов включительно, тяжелому - более 10 баллов [65].

В наблюдаемой группе преобладали мальчики 44 из 72 детей. Классическая форма БЛД диагностирована у 29 детей (40,3%), новая – у 43 (59,7%). С гестационным возрастом до 28 недель включительно было 43 ребенка, больше 28 недель до 32 недель включительно- 18 детей, недоношенных с гестационным возрастом больше 32 недель было 11. Масса тела при рождении была меньше или равна 1000 г у 36 детей, больше 1000 г до 1500г включительно – у 19, больше 1500 г до 2500г включительно – у 9, больше 2500 г – у 8 детей.

Динамика структурных изменений, выявляемых при КТ ОГП, прослежена у 72 больных, всего проведено 125 КТ-исследований, от 1 до 3 на одного больного. Для выяснения влияния возраста, в котором проводилось исследование, на его результаты, выделено 4 подгруппы детей: в 1 подгруппе КТ легких проводилась в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев включительно; во 2 подгруппу включены дети, исследование у которых проводилось в возрасте старше 6 месяцев до 1 года включительно; 3 подгруппа включала детей, обследованных в возрасте старше 1 года до 2 лет включительно; в 4 подгруппу отнесены дети, у которых КТ ОГП проведена в возрасте после 2 лет до 3 лет включительно.

При статистическом анализе результатов высчитывалась частота каждой из трех степеней тяжести в относительных величинах (%) при классической и новой формах, в каждой из подгрупп, выделенных в соответствии с гестационным возрастом ребенка при рождении, и в каждой из подгрупп, выделенных в зависимости от массы тела при рождении. В каждой из подгрупп высчитывалась также средняя величина баллов, характеризующих тяжесть течения, стандартное отклонение и ошибка средней величины.

В целом, у 72 больных из базы данных 2012-2016 гг. тяжесть БЛД по результатам КТ ОГП оценивалась в диапазоне от 1,0 до 15,0 баллов, составив в

среднем  $8,2 \pm 0,4$  балла. Легкое течение БЛД диагностировано у 12 из 72 больных с БЛД (16,6%), среднетяжелое – у 46 из 72 (63,9%), тяжелое - у 14 из 72 (19,5%).

Таблица 3.2.1. Влияние формы БЛД на тяжесть ее течения по результатам КТ ОГП

Тяжесть Течения БЛД Форма	М±m (баллы КТ ОГП)	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Классическая n = 29	9,0 ± 0,1*	13,8% (4/ 29)	55,2% (16/29)	31,0% (9/29)
Новая n = 43	7,5 ± 0,4	18,6% (8/43)	69,7% (30/43)	11,6% (5/43)
Всего у детей с БЛД n=72	8,1±0,3	16,6 % (12/72)	63,9% (46/72)	19,5% (14/72)

\*- различия с новой формой достоверны,  $p < 0,005$

Очевидно, что как в целом, так и при каждой из форм БЛД, преобладало среднетяжелое течение. Более того, средний балл КТ ОГП также был в пределах значений, соответствующих среднетяжелому течению заболевания, как в целом у 72 больных, так и при каждой из форм заболевания. Различия в частоте встречаемости легкого и среднетяжелого течения между классической и новой формой были недостоверными ( $p > 0,05$ ), есть тенденция к более частому тяжелому течению у больных с классической формой по сравнению с новой ( $0,05 < p < 0,1$ ). В среднем, классическая форма также течет несколько тяжелее новой ( $9,0 \pm 0,1$  против  $7,5 \pm 0,4$  баллов,  $p < 0,005$ ).

В каждой из трех подгрупп, выделенных на основании гестационного возраста при рождении ребенка, преобладало среднетяжелое течение БЛД. Среднее значение балльной оценки в каждой из этих трех подгрупп также укладывалось в среднетяжелое течение, однако, у детей со сроком гестации при рождении меньше или равным 28 неделям (подгруппа1), течение было значимо тяжелее по сравнению с детьми со сроком гестации при рождении больше 28 недель, но меньше 32 недель (подгруппа2) ( $p < 0,05$ ). В подгруппе детей со сроком гестации при рождении меньше 28 недель достоверно реже отмечалось

легкое течение БЛД, по сравнению с детьми со сроком гестации при рождении больше 28 недель, но меньше 32 недель. Различия в частоте встречаемости тяжелого течения не были статистически значимыми. Значимых отличий подгруппы детей с возрастом гестации больше 32 недель (подгруппа 3), по сравнению с каждой из двух других подгрупп, не было выявлено ни для частоты разной степени тяжести, ни для средней балльной оценки. Среди детей с возрастом гестации менее 32 недель (подгруппа 1 и 2) тяжелое течение БЛД выявлено у 20% пациентов, что не отличалось от частоты тяжелого течения среди пациентов со сроком гестации при рождении больше 32 недель. Таким образом, влияние на тяжесть течения БЛД имел срок гестации ребенка при рождении меньше 28 недель (рис.3.2.2.).

В целом по группе (n=72) коэффициент корреляции Кендалла =-0,190, по Спирмену = -0,523, p=0,031 и 0,034 соответственно.

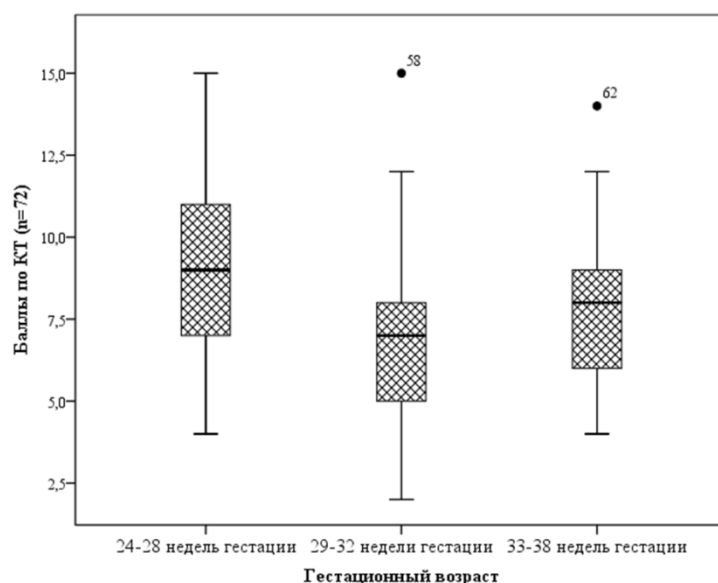


Рисунок 3.2.2 Зависимость тяжести течения бронхолегочной дисплазии (в баллах по результатам КТ ОГП) от гестационного возраста ребенка при рождении.

Влияние массы тела ребенка при рождении на тяжесть течения БЛД оцененной в баллах по шкале КТ ОГП, было проанализировано в 4 подгруппах. Распределение пациентов по подгруппам представлено на рисунке 3.2.3.

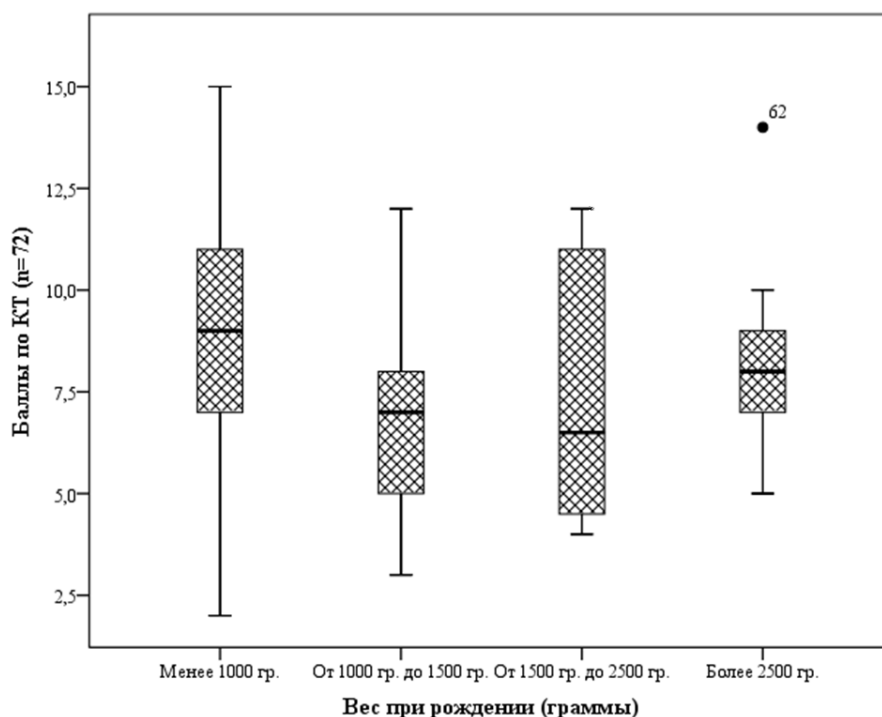


Рисунок 3.2.3. Зависимость тяжести течения бронхолегочной дисплазии (в баллах по результатам КТ ОГП) от массы тела ребенка при рождении.

У детей, родившихся с массой тела менее 1000г, течение БЛД было в среднем более тяжелым, по сравнению с детьми, родившимися с массой тела более 1000г, но меньше 1500г ( $p < 0,05$ ). Среди детей, родившихся с массой тела менее 1000г, реже наблюдалось легкое течение заболевания, по сравнению с детьми, родившимися с массой тела больше 1000г, но меньше 1500г ( $p < 0,05$ ). Остальные различия не были достоверными. Как и при анализе влияния гестационного возраста ребенка при рождении на тяжесть течения БЛД, средние значения баллов, характеризующие тяжесть течения БЛД в каждой из подгрупп, выделенных в зависимости от массы тела при рождении, соответствовали средней тяжести течения заболевания.

При раздельном анализе данных КГ ОГП больных с классической формой БЛД подтверждается связь тяжести течения заболевания, оцененной в баллах по отечественной шкале, с гестационным возрастом ребенка при рождении: выявлено, что меньшее значение гестационного возраста ребенка соответствует

более высокому среднему баллу КТ ОГП, хотя средние значения не выходят за пределы баллов, соответствующих среднетяжелому течению БЛД.

Подтверждена также связь тяжести течения классической формы БЛД с массой тела ребенка при рождении: наиболее тяжелое течение отмечено при массе тела при рождении менее 1000г. При массе тела ребенка менее 1000г тяжелое течение классической формы БЛД отмечено чаще по сравнению с детьми, родившимися с массой тела выше 1500г и по сравнению с родившимися с массой тела более 2500г.

При анализе факторов, влияющих на тяжесть течения новой формы БЛД, подтверждается влияние гестационного возраста ребенка при рождении: среди родившихся на сроке менее 28 недель не было больных с легким течением заболевания, а в подгруппе с гестационным возрастом при рождении от 28 недель до 32 недель не было больных с тяжелым течением БЛД. Средний балл по КТ ОГП у детей с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель был выше по сравнению с аналогичным показателем у детей с гестационным возрастом от 28 до 32 недель, хотя в обеих подгруппах не выходил за пределы среднетяжелого течения. В подгруппе детей с гестационным возрастом 28-32 недели тяжелое течение БЛД не отмечено ни у одного больного из 17, а при классической форме того же гестационного возраста - у трети больных ( $p < 0,05$ ). В среднем, тяжесть течения новой формы статистически значимо меньше, чем тяжесть течения классической формы у детей аналогичного гестационного возраста: 6,3 баллов и 9,1 баллов по шкале КТ ОГП соответственно,  $p < 0,05$ . Однако, в отличие от классической формы БЛД, при новой форме не подтвердилось влияние массы тела при рождении на тяжесть течения - не было различий между подгруппами, выделенными по массе тела при рождении ребенка, ни в частоте встречаемости легкого течения и тяжелого течения, ни в средних величинах баллов по КТ ОГП. В подгруппе с массой тела при рождении менее 1000г тяжелое течение БЛД выявлено у 12% больных с новой формой, что отличалось от 60 % среди детей с классической формой

БЛД, родившихся с такой же массой тела ( $p < 0,05$ ). Тяжесть новой формы БЛД в среднем статистически значимо меньше, чем у детей с классической формой БЛД, родившихся с такой же массой тела - менее 1000 г: 8,1 баллов и 10,8 баллов соответственно,  $p < 0,05$ .

Диагностическая значимость балльной оценки тяжести БЛД по результатам КТ ОГП подтверждена с помощью ROC- анализа (рис. 3.2.4). Доказано, что масса тела при рождении менее 1000 г является фактором риска тяжелого течения БЛД (для  $n=72$ , рис. 3.2.5).

Подтверждено пороговое значение баллов КТ ОГП, характеризующее тяжесть течения БЛД и составившее 10,5 баллов, что позволяет прогнозировать тяжелое течение БЛД (чувствительность и специфичность 100,0% и 98,3% соответственно) (рис. 3.2.6).

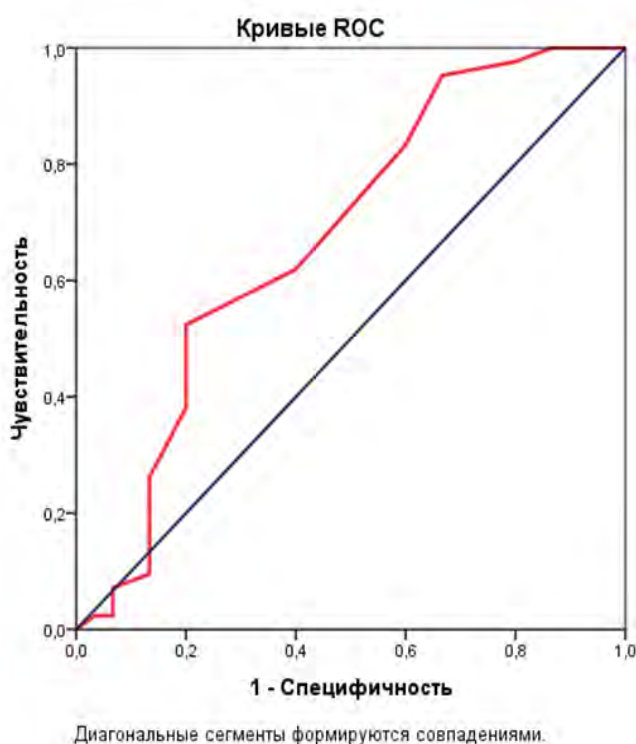


Рисунок 3.2.4

Примечание. Баллы по КТ ОГП (в зависимости от среднего значения массы тела детей с БЛД при рождении). AUC - 0,675. 7,5 баллов - чувствительность и специфичность 61,9% и 60,0% соответственно; 8,5 баллов - чувствительность и специфичность 52,4% и 80,0% соответственно

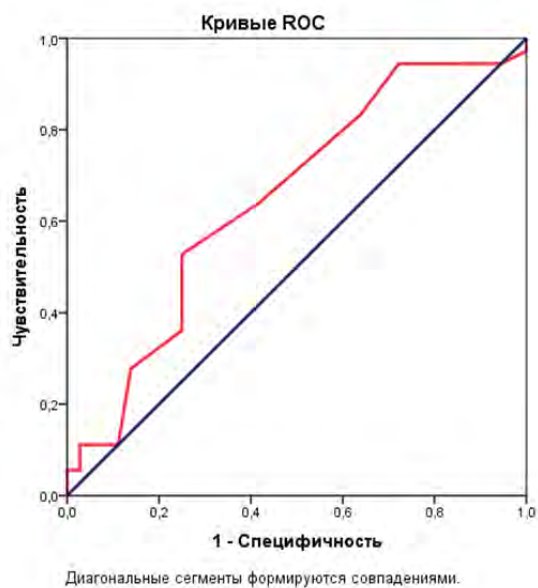


Рисунок 3.2.5

Примечание. Баллы по КТ ОГП (масса тела детей при рождении до 1000 г.). AUC - 0,650. 7,5 баллов – чувствительность и специфичность 63,9% и 58,3% соответственно; 8,5 баллов - чувствительность и специфичность 52,8% и 75,0% соответственно

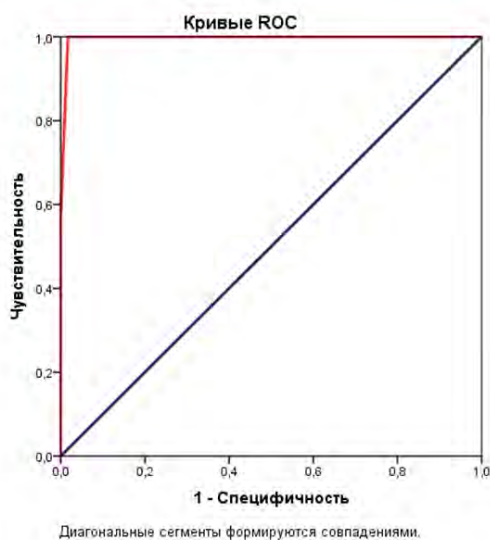


Рисунок 3.2.6

Примечание. Баллы по КТ ОГП (в зависимости от тяжести течения БЛД). AUC - 0,996. 10,5 баллов – чувствительность и специфичность 100,0% и 98,3% соответственно

Учитывая стадийность течения БЛД, мы сравнили тяжесть течения в зависимости от возраста ребенка, в котором проводилась КТ органов грудной полости.

Максимально выраженные изменения фиксируются при обследовании в первые полгода, на третьем году жизни выраженность изменений снижается. Уменьшение тяжести структурных изменений к третьему году жизни происходит и при классической, и при новой форме, и в объединенной группе пациентов (табл.3.2.2).

Таблица 3.2.2 Зависимость выраженности структурных изменений легочной ткани от возраста проведения КТ ОГП

Возраст при проведении КТ ОГП	до 6 месяцев (M± m) (баллы)	от 6 мес. до 1 года	от 1 г. до 2 лет	от 2 лет до 3 лет
Форма БЛД	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Классическая форма	9,2±0,7* (n=18)	8,8±0,9** (n=16)	8,9±0,7*** (n=12)	6,0±0,6 (n=5)
Новая форма	8,1±0,5**** (n=20)	7,3±0,4 (n=23)	7,9±0,8 (n=13)	6,4±0,5 (n=9)
Вместе классическая и новая форма БЛД	8,6±1,0**** (n=38)	7,9±0,5 (n=39)	8,4±0,6 (n=25)	6,2±0,4 (n=14)

\*-1:4 p<0,005 \*\*-2:4 p<0,02 \*\*\*-3:4 p<0,01 \*\*\*\* 1:4 p<0,05.

Из 27 больных, прослеженных в динамике по КТ ОГП, выраженность структурных изменений легочной ткани уменьшилась у 20 (74%), выраженность структурных изменений была без динамики у 6 (22,2%), у одного больного выраженность изменений выросла (3,7%). У больных с положительной динамикой при первом исследовании тяжесть составила в среднем 9,4 ± 0,6, при последнем 6,6 ± 0,5 (p<0,001).

В качестве иллюстрации могут быть приведены результаты КТ ОГП 4 больных (2 с классической и 2 с новой формой заболевания), обследованных в возрасте до 6 месяцев и на 3-м году жизни:  $10,3 \pm 0,7$  балла и  $6,25 \pm 1,45$  баллов соответственно. У 6 детей с отсутствием регресса структурных изменений тяжесть течения БЛД в среднем составила  $9,0 \pm 1,8$  баллов, с тяжелым течением было трое детей, с легким – двое, у одного диагностировано среднетяжелое течение.

Таким образом, применив балльную оценку тяжести течения БЛД по результатам КТ органов грудной полости, мы установили, что в настоящее время преобладает среднетяжелое течение БЛД, характерное и для классической и для новой формы заболевания.

В среднем, течение классической формы тяжелее, чем течение новой формы, хотя для обеих форм укладывается в границы среднетяжелого течения. Оказалось, что гестационный возраст и масса тела при рождении, являющиеся факторами влияния на формирование БЛД, влияют и на тяжесть течения сформированного заболевания. При классической форме БЛД удалось показать неблагоприятное влияние на течение БЛД и гестационного возраста менее 28 недель и массы тела при рождении менее 1000 г. При новой форме утяжеляет течение гестационный возраст менее 28 недель, отчетливого влияния массы тела при рождении на тяжесть течения новой формы не обнаружено. Доказано, что максимальная тяжесть течения БЛД с выраженными структурными изменениями легочной ткани отмечается в первом полугодии жизни, сразу после того, как заболевание сформировалось. Обнаруженное снижение степени тяжести БЛД с возрастом больных свидетельствует о регрессе БЛД, темп которого выше у больных с новой формой БЛД.

Регрессивное течение БЛД, выявленное при оценке динамики структурных изменений бронхолегочной системы по КТ ОГП у большинства пациентов, не было полным ни у одного из обследованных больных.

### **3. Сравнительная характеристика коморбидной патологии у пациентов с бронхолегочной дисплазией.**

Частота сопутствующей БЛД патологии изучена в динамике в зависимости от возраста госпитализации: на первом, втором и третьем годах жизни. Общее число больных (n), независимо от возраста, превышает число больных в базе данных за счет повторных госпитализаций. При статистическом анализе указанных данных применен метод  $\chi^2$ , точный критерий Фишера.

По базе данных пациентов с БЛД 2006-2011 гг. оценка коморбидной патологии проводилась в 69 случаях с учетом повторных госпитализаций тех же пациентов. Наиболее частыми из сопутствующих заболеваний оказались ППП ЦНС – в 57 случаях из 69 (82,6%), заболевания сердечно-сосудистой системы сопутствовали БЛД в 25 случаях (36,2%), патология органов зрения выявлена в 20 случаях из 69 (29,0%).

В базе данных пациентов с БЛД 2012 -2016 гг. анализ частоты коморбидных состояний был проведен в 137 случаях. Последствия перинатального поражения нервной системы диагностированы в 108 случаях из 137 (78,8%), в основном в виде ЗПМР, реже в виде изолированной задержки моторного или речевого развития, гидроцефалии в 60 случаях из 137 (43,8%), ДЦП в 32 случаях из 137 (23,4%), спастического гемипареза в 11 случаях из 137 (8,02%), спастического тетрапареза в 13 случаях из 137 (9,5%), эпилепсии в 12 случаях из 137 (8,8%). Дисфункция слуховых труб и тугоухость диагностированы в 7 случаях из 137 (5,1%). Патология ССС выявлена в 76 случаях из 137 (55,5%), преимущественно это были дети с ООС – 51 случай из 137 (37,2%), реже с ОАП – 24 случая из 137 (17,5%), кардиомиопатией с недостаточностью кровообращения в 5 случаях из 137 (3,6%), дефектами межжелудочковой перегородки в 4 случаях из 137 (2,9%), клапанными пороками в 2 случаях из 137 (1,5%). Нарушения со стороны органов зрения обнаружены в 66 случаях из 137 (48,2%). Ретинопатия недоношенных была сопутствующим диагнозом в 57 случаях из 137 (41,6%), нарушения зрения в

виде гиперметропии, миопии, астигматизма в 28 случаях из 137 (20,4%), с развитием слепоты у одной больной, косоглазие выявлено в 17 случаях из 137 (12,4%), ангиопатия сетчатки в 8 случаях из 137 (5,8%). Нарушения зрительного анализатора, включая частичную или полную атрофию зрительного нерва выявлены в 16 случаях из 137 детей с БЛД (11,04%). Анемия недоношенных указана в анамнезе в 68 случаях из 137 (49,6%), дополнительно во время госпитализаций в стационары анемия обнаружена в 16 случаях из 137 (11,7%). (таблица 3.3.1.)

Таблица 3.3.1. Сравнительная оценка частоты встречаемости коморбидных состояний при БЛД по базам данных 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг.

База данных (годы) / Патология	ППП ЦНС	Заболевания ССС	Поражение органов зрения	Анемия
База 2006-2011 гг. n=69	57/69 (82,6%)	25/69* (36,2%)	20/69* (29,0%)	13/69 (18,8%)
База 2012-2016 гг. n=137	101/137 (73,7%)	76/137* (55,5%)	66/137* (48,2%)	16/137 (11,7%)
Достоверность различий между «Базами данных» Р-критерий Фишера	p > 0,05	*-p < 0,01	*-p < 0,01	p > 0,05

Последствия перинатального поражения ЦНС на первом году жизни сохранялись у большинства больных с БЛД, частично компенсируясь на втором и третьем году жизни. Уже на первом году жизни у половины детей с БЛД выявлялась ЗПМР, которая на втором и третьем году являлась основным проявлением ППП ЦНС. Частота гидроцефалии с возрастом уменьшалась, тогда как частота верификации ДЦП достоверно увеличивалась. Частыми были

сопутствующие поражения ССС, в основном за счет дефектов межпредсердной перегородки. Чуть меньше половины детей с БЛД переносили ретинопатию недоношенных. С возрастом чаще выявлялись нарушения зрительного анализатора, нарушения зрения в виде гиперметропии, миопии, астигматизма к 3-му году жизни диагностированы у половины наблюдавшихся детей.

При динамическом наблюдении показано, что из сопутствующих БЛД заболеваний анемия корригировалась наилучшим образом. На первом, втором и третьем году жизни частота анемии у госпитализированных детей с БЛД была значительно меньше, по сравнению с частотой анемии недоношенных (у 49,6%), диагностированной в неонатальном периоде, и составила соответственно 11 из 71 (15,5%), 4 из 46 (8,6%) и 1 из 20 (5%), ( $p < 0,05$  во всех случаях). Существенных различий в зависимости от возраста проведения антианемического лечения выявлено не было.

У каждого больного с БЛД выявлялось от 2 до 9 сопутствующих заболеваний. Кроме перечисленных выше, имели место грыжи пахово-мошоночные и пупочные, гидроцеле, рахит и его последствия, гемангиомы, а также отставание в физическом развитии и белково-энергетическая недостаточность.

Состояние питания и физическое развитие проанализированы у детей с БЛД в зависимости от возраста и периода времени – по «Базе данных 2006-2011 гг.» и по «Базе данных 2012-2016 гг.». Оценка массы тела и роста проведены в возрасте до 6 месяцев включительно, после 6 мес. до 1 года включительно, после 1 г до 2-х лет включительно, после 2-х лет до 3-х лет включительно. Оценка массы тела и роста проводилась по центильным таблицам Fenton до 50 недель постконцептуального возраста, после 50 недель постконцептуального возраста – по центильным таблицам ВОЗ с учетом скорригированного возраста. В каждой из выделенных возрастных групп определяли долю пациентов (в%) со снижением физического развития ниже 3 перцентиля и долю пациентов (в%) с изолированным снижением массы тела

ниже 3 перцентиля. Всего у детей, госпитализированных в возрасте до 3-х лет по поводу БЛД в 2012-2016гг., проведено 145 измерений роста и массы тела.

Результаты исследования частоты сниженного физического развития (ниже 3 перцентиля) у детей с БЛД в разные возрастные периоды представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2. Сравнительная оценка частоты (2006-2011гг. и 2012-2016гг.) сниженного физического развития (ниже 3 го перцентиля) детей с БЛД

Календарный возраст Период наблюдения	До 6 мес.	Старше 6 мес до 1 г. включительно	Старше 1 г. до 2-х лет включительно	Старше 2-х лет до 3-х лет включительно
А. 2006-2011гг. n= 79	7/33 21,2%	3/31 9,7%	2/10 20%	0/5 Нет
Б. 2012-2016 гг. n= 145	4/26 15,4%	5/44 11,4%	20/54 37,0%	0/21 Нет
Вместе А.+ Б.	11/59 18,6%	8/75 10,7%	13/64 4,7%	0/26 Нет

При оценке частоты снижения физического развития ниже 3 перцентиля среди детей в возрасте до 1 года, показано, что этому критерию соответствовали 19 из 134 детей (14,2%).

Значимых различий в частоте снижения массы тела между детьми госпитализированными в 2006-2011 гг. и 2012-2016 гг. не было, поэтому результаты обеих баз объединены. Частота снижения массы тела у детей в возрасте старше 6 месяцев оказалось больше, чем у детей в возрасте до 6 месяцев ( $p < 0,002$ ), и больше чем у детей старше 2 х лет ( $p < 0,05$ ). Частота снижения массы тела у детей старше 1 года была больше, чем у детей в возрасте меньше 6 месяцев ( $p < 0,001$ ) и частота снижения массы тела старше 2 х лет была больше, чем у детей в возрасте меньше 6 месяцев ( $p < 0,001$ ).

Снижение физического развития ниже среднего (рост и масса тела ниже 25 перцентиля) зафиксировано в 38 случаях из 145, что составило 26,2%. В 29 измерениях физическое развитие оценено ниже 3 перцентиля - 29/145 (20%). Изолированное снижение питания ниже 25 перцентиля без нарушения роста имело место в 72 случаях, т.е. в 49,7%. Всего сниженное питание (вместе при снижении физического развития и изолированное) отмечено в 110 случаях из 145, что составило 75,9%. Изолированное (без снижения показателей роста) снижение питания ниже 3 перцентиля выявлено в 36 случаях из 145, что составило 24,8%. Всего снижение питания ниже 3 перцентиля (изолированное и в сочетании со снижением роста ниже 3 перцентиля) выявлено в 65 измерениях из 145 (44,8%). Таким образом, для детей с БЛД характерно сниженное питание, почти у половины из них выраженное – ниже 3 перцентиля. Хроническая недостаточность питания обнаружена у четверти больных с БЛД (у 26%).

Проанализировано влияние коморбидных заболеваний на тяжесть течения БЛД. У 13 больных с сопутствующим ОАП тяжесть течения БЛД в среднем равнялась  $9,6 \pm 0,84$ , у 17 детей с сопутствующим ВЖК тяжесть течения БЛД составила  $9,3 \pm 1,3$  баллов по шкале КТ ОГП. При каждом из этих сопутствующих состояний тяжесть течения заболевания превышала таковую у детей с БЛД, не сочетающейся с ОАП или с ВЖК. В группе больных без этих сопутствующих состояний тяжесть течения БЛД составила в среднем  $7,8 \pm 0,6$  балла ( $p < 0,02$ ,  $< 0,001$  для БЛД с ОАП, БЛД с ВЖК соответственно).

Обнаруживается связь выраженной белково-энергетической недостаточности с тяжелым течением БЛД.

Среди 15 пациентов с БЛД с физическим развитием ниже 3 перцентиля тяжелое течение БЛД отмечено у 7 (46,7%). У 14 больных со снижением физического развития ниже 3 перцентиля тяжесть БЛД оценена в баллах и составила в среднем  $10,1 \pm 0,9$  баллов по шкале КТ ОГП.

Зависимость сниженного физического развития ребенка от тяжести течения БЛД представлена в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3. Зависимость физического развития ребенка от тяжести течения БЛД по балльной оценке КТ ОГП

Баллы / Физ. развитие	Нормальное физ. развитие n= 20	Физ. развитие < 3 перцентиля n=14	Физ. развитие < 25 перцентиля n=6	Физ. развитие всего < 25 перцентиля (<25 и <3 перцентиля вместе) n=20
Баллы КТ ОГП M ±m	6,3 ±0,9	10,1±0,9	7,2±0,6	9,3±0,7
	1.	2.	3.	4.

$p=0,004$  между 1 и 2.

$p=0,005$  между 1 и 3.

$p<0,01$  между 1 и 4.

$p=0,013$  между 2 и 3.

$p>0,05$  между 2 и 4.

Таким образом, тяжелое течение БЛД сопровождается выраженной белково-энергетической недостаточностью и существенным отставанием в физическом развитии (ниже 3 перцентиля) практически у половины пациентов (44,8%).

#### **4. Исход бронхолегочной дисплазии к 3-м годам и отдаленные последствия БЛД.**

Клинический исход БЛД к трехлетнему возрасту проанализирован у 11 детей, сведения о которых имеются в Базе данных детей с БЛД 2006-2011гг. и у 38 детей, наблюдавшихся в 2012-2016гг. Результаты представлены в таблице 3.4.1

Таблица 3.4.1. Исходы БЛД по базам данных 2006-2011гг. и 2012-2016гг.

Базы данных	Клиническое выздоровление абс/доля в %	Рецидивирующий обструктивный бронхит	Локальный пневмофиброз	БА	Облитерирующий бронхолит	Всего с рецидивирующей и хронической патологией
А. 2006 - 2011г г. n= 11	3/11 27,3%	4/11 36,4%	2/11 18,2%	1/11 9,1%	1/11 9,1%	8/11 72,7%
Б. 2012-2016 гг. n= 38	15/38 39,4%	17/38 44,7%	5/38 13,2%	1/38 2,6%	0	23/38 60,5%
Всего А.+ Б. n = 49	18/49 36,7%	21/49 42,8%	7/49 14,3%	2/49 4,1%	1/49 2,04%	31/49 63,3%

За последние 5 лет отмечена тенденция к увеличению доли пациентов с клиническим выздоровлением и уменьшению доли с формированием рецидивирующих или хронических заболеваний бронхолегочной системы, однако различия между базами 2006-2011гг. и 2012-2016гг. оказались недостоверными, что, вероятно, связано с небольшим количеством пациентов в группах. В объединенной группе наблюдавшихся 49 пациентов с БЛД 31 (63,2%) к трехлетнему возрасту имели рецидивирующие или хронические заболевания бронхолегочной системы.

Из 11 больных, госпитализированных в 2006-2011 гг., трое детей с клиническим выздоровлением имели среднетяжелое течение БЛД, в то время как из 8 сформировавших рецидивирующее или хроническое заболевание 5 были с тяжелым течением БЛД в анамнезе и 3 – со среднетяжелым. Новая форма БЛД в анамнезе отмечена у одного из троих выздоровевших, у остальных 10 была классическая форма БЛД. Различия в тяжести течения БЛД

между выздоровевшими и сформировавшими рецидивирующие или хронические заболевания были достоверными ( $p < 0,01$ ).

У больных, наблюдавшихся в 2012-2016 гг., эти положения подтвердились: среди выздоровевших больных с классической формой было 8 из 15 (53,3%), с новой- 7 из 15 (46,7%), среди сформировавших рецидивирующие или хронические болезни легких с классической формой было 8 из 23 (34,8%), с новой – 15 из 23 (65,2%), различия между выздоровевшими и сформировавшими рецидивирующие или хронические болезни недостоверны. Как и для больных, наблюдавшихся в 2006-2011 гг., подтверждена зависимость исхода БЛД к трем годам от тяжести течения заболевания: среди выздоровевших пациентов не было ни одного с тяжелым течением БЛД, среди сформировавших рецидивирующие или хронические заболевания легких, с тяжелым течением БЛД было 9 больных из 23 -39,1%, различия высоко значимы ( $p < 0,01$ ).

Вместе для пациентов с БЛД, госпитализированных с 2006 по 2016 гг., не выявлено достоверных различий в частоте классической и новой формы БЛД в анамнезе, по отношению к исходам заболевания к трехлетнему возрасту: среди клинически выздоровевших к 3-м годам классическая форма БЛД была у 10 из 18 (55,6%), новая – у 8 из 18 (44,4%), среди сформировавших рецидивирующие или хронические болезни бронхолегочной системы классическая форма диагностирована у 16 из 31 (51,6%), новая - у 15 из 31(48,4%).

Определение частоты исхода в клиническое выздоровление или в рецидивирующие/хронические заболевания легких при классической и новой форме подтверждают это положение: из 26 больных с классической формой «выздоровели» 10 (38,5%), сформировали рецидивирующее/хроническое заболевание бронхолегочной системы 16 (61,5%); из 23 больных с новой формой БЛД клинически выздоровели 8 (34,7%), сформировали рецидивирующие/хронические бронхолегочные заболевания 15 (65,2%), достоверных различий между этими группами не выявлено.

Различия между выздоровевшими и сформировавшими рецидивирующие/хронические болезни бронхолегочной системы обнаружены в тяжести течения БЛД: среди 18 больных, у которых к 3-м годам констатировано клиническое выздоровление, не было ни одного с тяжелым течением БЛД в анамнезе, в то время как у 13 больных из 31, которые к 3-м годам сформировали рецидивирующие/хронические болезни легких, течение БЛД было охарактеризовано как тяжелое (у 41,9%), различия с выздоровевшими высоко значимы ( $p < 0,001$ ).

У 11 больных, имевших исход к 3-м годам в клиническое выздоровление, исходная тяжесть течения БЛД (по данным КТ ОГП) составила  $6,6 \pm 0,6$  балла, у 13 детей, сформировавших к 3-м годам хронический бронхит, первоначальная тяжесть БЛД составила  $9,6 \pm 0,7$  баллов, различия с выздоровевшими высоко значимы ( $p < 0,01$ ). В целом, у 18 детей, сформировавших к 3-м годам рецидивирующие/хронические заболевания бронхолегочной системы (13 с хроническим бронхитом, 4 с локальным пневмофиброзом, 1 с БА), исходная тяжесть БЛД (по шкале КТ ОГП) составила  $9,4 \pm 0,5$  балла, значимо отличаясь от анамнестических показателей клинически выздоровевших детей ( $p < 0,01$ ).

Для оценки влияния отдаленных последствий БЛД на состояние здоровья и социальную адаптацию пациентов, проведен анкетный опрос родителей 50 детей, наблюдавшихся по поводу БЛД с 2006 по 2016 гг. (Приложение 2.)

50 детей, на которых были заполнены анкеты, на момент опроса были в возрасте от 3 лет 2 мес до 10 лет, средний возраст составил 5 лет 9 мес. ( $71,7 \pm 3,5$  мес). Из анализа отдаленного исхода БЛД 9 детей были исключены в связи с отсутствием точной оценки последствий БЛД: сформулированного диагноза рецидивирующей/хронической болезни легких дети не имели, наблюдаются по поводу частых респираторных инфекций - более 6 раз в год, синдром бронхиальной обструкции регистрируется очень редко, дети продолжают получать бронхолитики при присоединении ОРВИ.

Из оставшихся пациентов (n=41) после 3-х лет клинически здоровыми после перенесенной БЛД родители считали 22 ребенка (53,7%), рецидивирующий бронхит с бронхообструктивным синдромом диагностирован у 14 из 41(34,1%), у одного ребенка диагностирован облитерирующий бронхиолит (2,4%), у четырех с проявлениями хронической болезни легких диагноз сформулирован как «последствия БЛД» - (9,8%). Всего после 3х лет с рецидивирующей/хронической патологией бронхолегочной системы было 19 детей из 41 опрошенных (46,4%). Статистически значимого увеличения числа выздоровевших пациентов в отдаленные сроки после перенесенной БЛД, по сравнению с исходом к 3-м годам, не произошло, хотя тенденция к этому есть ( $p>0,05$ ). Характеристика больных в возрасте после 3-х лет, как выздоровевших, так и развивших рецидивирующие/хронические заболевания бронхолегочной системы, по данным анкетного опроса родителей, представлена в таблице 3.4.2.

В связи с отсутствием точных сведений о степени тяжести БЛД из анализа исключены 5 пациентов, распределение по форме и тяжести проанализировано у 36 больных.

Подтверждением отсутствия влияния формы и тяжести течения БЛД на отдаленный исход (после 3-х – летнего возраста) является отдельный анализ исхода для классической и новой формы (табл 3.4.3), а также и для тяжелого, среднетяжелого и легкого течения БЛД ( табл 3.4.4).

Из 9 больных с тяжелым течением классической формы перенесенной БЛД трое выздоровели (3/9-33,3%), у 6 диагностированы рецидивирующие/хронические болезни легких (6/9- 66,7%), в то время как из 11 больных со среднетяжелым течением классической формы выздоровели 7 (7/11- 63,6%), рецидивирующие/хронические болезни легких сформировали в исходе заболевания 4 (4/11- 36,4%). Однако, статистически различия не были достоверными. Двое больных с легким течением классической формы в возрасте старше 3-х лет имели рецидивирующие/хронические болезни легких.

Таблица 3.4.2. Распределение больных с БЛД в анамнезе по форме и тяжести течения заболевания к возрасту более 3-х лет (по результатам анкетного опроса родителей)

Характеристика по форме и тяжести течения БЛД / Группы пациентов	Классическая форма БЛД в анамнезе	Новая форма БЛД в анамнезе	Тяжелое течение БЛД в анамнезе	Среднетяжелое течение БЛД в анамнезе	Легкое течение БЛД в анамнезе	р между 1 и 2 группами
А. Клиническое выздоровление. n= 17	10/17 58,8%	7/17 41,2%	4/17 23,5%	11/17 64,7%	2/17 11,8%	>0,05
Б. Сформировавшие рецидивирующую/хроническую болезнь бронхолегочной системы. n= 19	11/19 57,9%	8/19 42,1%	6/19 31,6%	10/19 52,6%	3/19 15,8%	>0,05

Таблица 3.4.3. Частота клинического выздоровления и формирования рецидивирующей/хронической болезни легких у детей в возрасте старше 3-х лет в зависимости от формы перенесенной БЛД (по результатам анкетного опроса родителей).

Исход после 3-х лет / Форма БЛД	Клиническое выздоровление	Рецидивирующие/хронические болезни легких	Р между классической и новой формой
Классическая n= 21	10/21 (47,6%)	11/21 (52,4%)	>0,05
Новая n= 15	7/15 (46,7%)	8/15 (53,3%)	>0,05

Таблица 3.4.4. Частота клинического выздоровления и формирования рецидивирующих/хронических болезней легких у детей в возрасте старше 3-х лет в зависимости от тяжести течения перенесенной БЛД (по результатам анкетного опроса родителей).

Исход старше 3-х лет / Тяжесть течения БЛД в анамнезе	Клиническое выздоровление	Рецидивирующие/хронические болезни легких
Тяжелое течение n=10	4/10 (40%)	6/10 (60%)
Среднетяжелое течение n=21	11/21 (52,4%)	10/21 (47,6%)
Легкое течение n=5	2/5 (40%)	3/5 (60%)
Р между группой с клиническим выздоровлением и группой с рецидивирующими/хроническими болезнями легких	>0,05 во всех случаях	>0,05 во всех случаях

Из двух больных с тяжелым течением новой формы БЛД один выздоровел, второй сформировал хроническое заболевание легких. Из 10 больных со среднетяжелым течением новой формы выздоровели 4 (4/10- 40%), рецидивирующие/хронические болезни легких сформировали 6 (6/10- 60%), оба больных с легким течением новой формы выздоровели.

Для 18 больных в возрасте старше 3-х лет влияние тяжести течения перенесенной БЛД на ее исход проанализировано с использованием балльной оценки тяжести по результатам КТ, проведенной в возрасте до 1 года. Из 18 больных клиническое выздоровление констатировано у 8, рецидивирующие/хронические болезни легких диагностированы у 10. Тяжесть течения перенесенной БЛД в группе выздоровевших по шкале КТ ОГП достигала в среднем  $8,6 \pm 0,9$  баллов, в группе детей с

рецидивирующими/хроническими болезнями легких-  $8,0 \pm 1,3$  баллов ( $p > 0,05$ ). Достоверных различий в тяжести течения (оцененной в баллах КТ ОГП) перенесенной БЛД между группой клинически здоровых и группой детей с рецидивирующими или хроническими болезнями легких также не обнаружено и при отдельном анализе среди больных с классической и новой формой перенесенной БЛД. В возрасте старше 3-х лет из 9 больных с классической формой перенесенной БЛД выздоровевших было 4, у 5 сформировались рецидивирующие/хронические болезни легких. Тяжесть течения БЛД у выздоровевших достигала в среднем  $9,3 \pm 2,1$  балла, а у сформировавших рецидивирующие/хронические болезни легких –  $8,4 \pm 3,0$  баллов ( $p > 0,05$ ).

С новой формой БЛД в возрасте старше 3-х лет тяжесть течения в баллах оценена также у 9 больных, 4 из которых выздоровели, у 5 диагностированы рецидивирующие/хронические болезни легких. В среднем тяжесть течения БЛД у выздоровевших составила  $8,0 \pm 1,2$  баллов, у сформировавших рецидивирующие/хронические болезни легких  $7,6 \pm 0,2$  баллов ( $p > 0,05$ ). В возрасте после трех лет не обнаружено достоверных различий в распределении больных по форме и по степени тяжести течения перенесенной БЛД между группами выздоровевших и сформировавших рецидивирующие/хронические болезни легких пациентов. Следует учитывать, что оценка состояния здоровья детей с БЛД в анамнезе после 3-х летнего возраста проводилась по результатам анкетного опроса родителей и, соответственно, может не в полной мере отражать истинную картину состояния здоровья пациентов.

Из 45 больных, родители которых ответили на вопрос об инвалидности ребенка, 7 детей в возрасте старше 3-х лет имели инвалидность в связи с перенесенной БЛД (15,6%). Из 7 детей, ставших инвалидами в связи с перенесенной БЛД, КТ ОГП с балльной оценкой тяжести структурных изменений проведена у 4. Тяжесть БЛД у этих 4 больных составляла от 7 до 15 баллов, составив в среднем  $11,3 \pm 0,3$  баллов.

12 детей были инвалидами по последствиям перинатального поражения ЦНС в виде ДЦП, эпилепсии, ЗПМР, задержки речевого развития (26,7%), трое – инвалидами в связи с нарушением зрения (6,7%). Носителями кохлеарных имплантов были двое детей с ППП ЦНС. Всего из 45 было 22 ребенка-инвалида, в связи с перенесенной перинатальной патологией, что составило 48,9%.

Физическое развитие в возрасте старше 3-х лет было оценено родителями 36 детей, перенесших БЛД. Из этих 36 детей 17 были детьми-инвалидами. Всего из 36 детей, перенесших БЛД, в возрасте старше 3-х лет до 10 лет включительно физическое развитие ниже среднего (ниже 25 перцентиля) было у 10 из 36 (27,8%), в том числе ниже 3 перцентиля - у 2 из 36 (5,6%). Сниженное питание – ниже 25 перцентиля и, в том числе, ниже 3 перцентиля - соответственно у 21 и 4 из 36 (58,3% и 11,1%). Результаты сравнительного анализа физического развития среди детей-инвалидов и детей без инвалидности по результатам анкетного опроса родителей, представлены в таблице 3.4.5.

Таблица 3.4.5. Физическое развитие детей перенесших БЛД в возрасте старше 3-х лет, по результатам анкетного опроса родителей

Физическое развитие / Группы Детей	Физическое развитие <3 перцентиля	Физическое развитие <25 перцентиля	Изолированное снижение питания <3 перцентиля	Изолированное снижение питания <25 перцентиля	Всего * снижение питания <3 перцентиля	Всего * снижение питания <25 перцентиля
Дети инвалиды n=17	2/17 11,8%	6/17 35,3%	2/17 11,8%	5/17 29,4%	4/17 23,5%	11/17 64,7%
Дети без инвалидности n=19	0	4/19 21,1%	0	6/19 31,6%	0	10/19 52,6%
р – между 1 и 2 группой	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	>0,05	> 0,05	<b>&lt; 0,05</b>	>0,05

\*-вместе в сочетании со снижением роста и изолированное снижение питания

Среди детей без инвалидности в возрасте старше 3-х лет до 10 лет включительно ни у одного ребенка не было снижения физического развития и снижения питания ниже 3 перцентилей, в отличие от детей-инвалидов.

Достоверных различий в частоте снижения физического развития и снижения питания ниже 25 перцентиля между двумя группами не было.

### ***Клинический пример***

*Девочка К., дата рождения 15.03.2012г.*

*Впервые поступила в Центр в возрасте 7 месяцев.*

*Из анамнеза известно, что девочка от 1 беременности у женщины 30 лет, наступившей в результате ЭКО, бихориальной биамниотической двойней, протекавшей во II и III триместрах с подтеканием околоплодных вод, поздним токсикозом. Антенатально профилактику РДСН мать не получала. Роды 1 оперативные экстренным кесаревым сечением, на 29 неделе гестации, первая из двойни. Положение плода головное. Масса тела при рождении 820г, длина 31 см, окружность головы 26 см, окружность груди 21 см. Оценка по шкале АРGAR 5/6 баллов. Методы оживления: после рождения санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, ИВЛ. Состояние после рождения очень тяжелое в связи с РДСН, дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой (синдром угнетения гипоксического генеза), ЭНМТ. Физиологическая желтуха с 3-х суток жизни, максимальный уровень общего билирубина- 180 мкмоль/л на 6-е сутки жизни. В роддоме диагностирована врожденная пневмония. На 4 –е сутки жизни ухудшение состояния в связи с левосторонним пневмотораксом, дренирование, купирован в течение 11 суток. С 5 суток - по данным Эхо-КГ диагностирована легочная гипертензия, начато лечение силденафилом. С 12 суток в связи с высоким риском БЛД проведен курс дексаметазона в течение 10 дней, ингаляции ипратропия бромид + фенотерола. В связи с сердечно-сосудистой*

недостаточностью, тахикардией до 170-180/мин, начата дигитализация. Высокочастотная ИВЛ в течение 18 суток, затем при улучшении состояния переведена на стандартные параметры ИВЛ. В возрасте 28 дней выставлен диагноз: Бронхолегочная дисплазия, классическая форма. Пневмония разрешилась в 1 мес. 18 дней. С 3 месяцев – бронхообструктивный синдром. Обострения БЛД по пневмоническому и смешанному типу в 2 мес. 13 дней, в 4 мес. 9 дней, в 5 месяцев. До поступления в наш Центр в возрасте 7 месяцев, госпитализировалась 4 раза, из них 3 - в отделения реанимации и интенсивной терапии. Получила повторные курсы лечения дексаметазоном, ингаляции ипратропия бромидом + фенотеролом, диуретическую терапию, ингаляции микронизированным будесонидом, массивную комбинированную антибиотикотерапию, противогрибковую терапию, иммуноглобулин человека нормальный №3, каптоприл, силденафил с увеличением дозы до 5мг/кг. Повторные введения эритроцитарной массы для коррекции анемии, железа (III) гидроксида полимальтозата, витаминов D3 и E, фолиевой кислоты, эубиотика, гопантеновой кислоты, левокарнитина. Со вторых суток жизни – энтеральное питание (грудное молоко и смесь через назо-гастральный зонд). При поступлении в наш центр в возрасте 7 мес. состояние тяжелое. Масса тела 4540 г (ниже 3 перцентиля), рост 56 см (ниже 3 перцентиля). Телосложение недоношенного ребенка. Снижено питание, мышечная дистония по гипертоническому типу, в легких жесткое дыхание с участками ослабленного, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхательных движений 48-50 в минуту, частота сердечных сокращений 150 и более в минуту. Размеры печени увеличены (+3,5см) из-под края реберной дуги по среднеключичной линии. ЗПМР. КТ ОГП в возрасте 7 месяцев: выраженное нарушение архитектоники легочной ткани с формированием ретикулярно-нодозной сетчатости на фоне «матового стекла». Диффузное снижение воздушности легочной ткани за счет грубого интерстициального паттерна, представленного

преимущественно утолщенным междольковым и перибронховаскулярным интерстицием в сочетании с участками гиперинфляции различной степени выраженности вплоть до трансформации во множественные буллезно-дистрофические изменения легочной паренхимы с максимальным диаметром до 11мм. Сосудистый компонент легочного рисунка усилен, обогащен. Явных острых инфильтративных изменений легочной ткани не отмечается. Бронхи прослеживаются до уровня субсегментарных ветвей, стенки их утолщены, просветы расширены, без признаков бронхоэктазии. Трахея воздушна. Органы средостения не смещены. Границы сердца представляются расширенными за счет правых отделов. Внутригрудные лимфатические узлы четко не дифференцируются. Вилочковая железа значительно увеличена в размерах (60x25мм), гомогенной структуры, рентгеновская плотность ее не изменена. Визуализируется зонд, дистальный отдел которого в просвете желудка. На исследованных уровнях шейного и грудного отделов позвоночника костно-травматических изменений не отмечается. Сагиттальный размер позвоночного канала не сужен. Форма, размеры и костная структура тел позвонков не изменены, соответствуют возрасту. Заключение: КТ-картина бронхолегочной дисплазии, тяжелого течения (15 баллов). Признаки кардиомегалии, легочной гипертензии. Тимомегалия III степени. (рисунок 1, 2.) Эхо-кг: увеличение систолического давления в системе легочной артерии – до 108 мм рт ст, увеличение размеров правого желудочка с гипертрофией передней стенки.

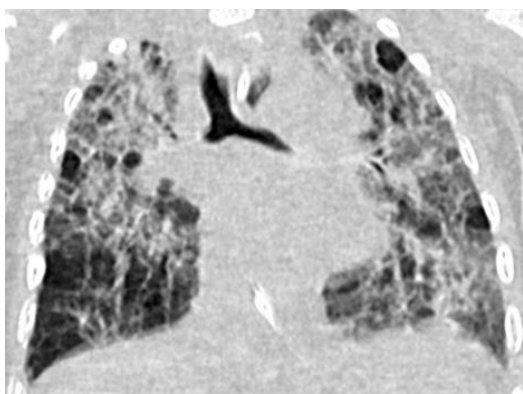
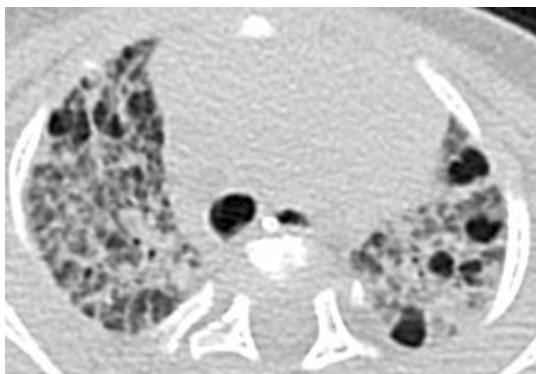


Рисунок 1. Фронтальный срез КТ ОГП (7 месяцев)



*Рисунок 2. Сагиттальный срез КТ ОГП (7 месяцев)*

*Перегрузка правых отделов сопротивлением (БЛД). Открытый артериальный проток с право-левым сбросом. Относительное уменьшение размеров левых отделов сердца.*

*Микробиологическое исследование аспирата трахеального содержимого: Staphylococcus aureus 10\*5, Klebsiella pneumoniae 10\*3. Стафилококк-чувствителен к цефокситинам, к бета-лактамным антибиотикам: цефалоспорином I-II поколений, карбапенемам.*

*Мазок из зева: klebsiella pneumoniae, скудный рост.*

***Клинический диагноз:*** Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, ремиссия. Дыхательная недостаточность 2 степени. Вторичная легочная гипертензия 3 степени, с началом формирования легочного сердца. Открытый артериальный проток. Недостаточность кровообращения 0 степени.

***Сопутствующий диагноз:*** Последствия перинатального поражения ЦНС, гипоксически-травматического генеза. Правосторонний гемисиндром. Гидроцефальный синдром. Грубая задержка психомоторного развития. Ретинопатия недоношенных 2 степени, самопроизвольный регресс. Паховая грыжа справа. Белково-энергетическая недостаточность 3 степени.

*В отделении продолжены ингаляции микронизированным будесонидом, пероральный прием силденафила 8мг x 4 раза в сутки, каптоприла 2 мг x 3 раза в сутки, диуретическая терапия, проведена коррекция питания, начата пассивная иммунизация паливизумабом против тяжелого течения РСВИ с*

ежемесячным введением паливизумаба в эпидемический сезон, пятикратно с ноября по март. Сохранялась кислородзависимость. Наблюдалась пульмонологом и неврологом. Задержка физического и психомоторного развития.

На втором году жизни - повторные ОРВИ, продолжала получать силденафил 8 мг x 3 раза в день, микронизированный будесонид 250 мкг x 2 раза в день через небулайзер, при обструктивном синдроме - иpratропия бромид + фенотерол. Ситуационно - кислородотерапия, под контролем пульсоксиметрии. Не вакцинирована.

На 3-м году жизни - эпизоды одышки, кашля при физических нагрузках, 1 обострение БЛД по бронхитическому типу, получала антибактериальную и ингаляционную терапию. Всего до 2-х лет получила 2 курса пассивной иммунизации паливизумабом в эпидемический сезон РСВИ.

С целью верификации исхода БЛД проведена контрольная КТ ОГП в 3 г 11 месяцев, на которой отмечена положительная динамика по сравнению с исследованием в 7 месяцев: однородная пневматизация, локальный пневмофиброз S 2 слева, S 6 справа.

Осмотр пульмонологом в 3 г 11 месяцев.

**Диагноз:** БЛД в анамнезе. Локальный пневмофиброз.

Наблюдалась кардиологом по поводу вторичной ЛГ. Эхо-кг в 21 с.ж. - ООО 2,5мм, ОАП без сброса, ФВ 78%, давление в легочной артерии 28мм рт. ст. В 2месяца 12 дней Эхо-кг - признаки умеренной ЛГ, максимальное систолическое давление в легочной артерии - 50 мм рт. ст., признаки формирования легочного сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка. Получала каптоприл, силденафил. При обследовании в 7 месяцев систолическое давление в легочной артерии в динамике от 108 до 56 мм рт. ст. Увеличены правые отделы сердца. До 2-х лет 9 месяцев получала силденафил, каптоприл, дигоксин, фуросемид. В 2 года 9 месяцев Эхо-кг - без патологии. В 3года 11 месяцев - Эхо-кг и осмотра кардиолога -

дополнительная трабекула в полости левого желудочка, другой патологии не выявлено. Давление в легочной артерии в пределах возрастной нормы.

Наблюдалась неврологом в 9 месяцев: ППП ЦНС (правосторонний гемисиндром, гидроцефальный синдром), ЗПМР. Моторное развитие: голову держит с 1 года, переворачивается с 1 года, садится с 1 года 8 месяцев, ходит с 1 года 8 месяцев. Словосочетания – с 3,5 лет. При осмотре в 3 года 11 месяцев: жалобы на нарушение засыпания, нарушение сна, раскачивание при сидении, нарушение звукопроизношения, задержку психоречевого развития, импульсивность. Занималась в течение года с дефектологом-логопедом. Заключение психоневролога: задержка психоречевого развития. Особенности эмоций и поведения.

Оценка физического развития: Родилась первой из двойни на 29 неделе гестации, с ЭНМТ- 820 г, длина 31 см. Кормление через назогастральный зонд до 1 года 4 месяцев. При госпитализации в 7 месяцев – белково-энергетическая недостаточность 3 степени: 4540 г (ниже 3 перцентилья), рост 56 см (ниже 3 перцентилья) соответственно. В 1 год 11 месяцев: 7900 г (ниже 3 перцентилья), рост 83 см (больше 25 перцентилья). В 3 года 11 месяцев: 11кг (ниже 3 перцентилья), рост 100 см (больше 25 перцентилья).

Данные телефонного контакта с родителями (декабрь 2016 г.): девочке в настоящее время 4 года 9 месяцев, оформлена инвалидность по «последствиям БЛД», из сопутствующих заболеваний – задержка речевого развития, моторное развитие не нарушено, снижено зрение. Наблюдается кардиологом, патологических изменений при Эхо-кг в настоящее время нет. Респираторные заболевания 3-4 раза в год в виде рецидивирующего бронхита с бронхообструктивным синдромом.

Масса тела 14 кг (ниже 10 перцентилья), рост 106 см (50 перцентилья).

**Клинический диагноз:** Рецидивирующий бронхит с бронхообструктивным синдромом (в исходе БЛД). Задержка речевого развития. Астигматизм. Недостаточность питания.

Заключение: Приведенный пример – типичный случай тяжелого течения классической формы БЛД. Несмотря на тяжесть течения, имеет место очевидный регресс клинических симптомов, положительная динамика структурных изменений легких по данным КТ органов грудной полости, однако, без полного регресса этих изменений. Компенсация давления в легочной артерии на фоне терапии вторичной легочной гипертензии и стабилизации бронхолегочного процесса. Характерна также динамика сопутствующих заболеваний - последствия перинатального поражения ЦНС в виде задержки речевого развития, нарушения зрения, а также недостаточности питания.

Таким образом, сравнение результатов ретроспективного анализа историй болезни детей с БЛД, госпитализированных в 2006-2011 гг., и итогов наблюдения за детьми, госпитализированными в 2012-2016 гг., позволили обнаружить увеличение доли госпитализированных детей с БЛД от общего числа госпитализированных в специализированное отделение центра за последние 5 лет, нарастание частоты многоплодной беременности у матерей детей с БЛД в эти годы, снижение частоты экстренных оперативных вмешательств в родах, увеличение доли детей с гестационным возрастом менее 28 недель при рождении, увеличение доли детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Гестационный возраст менее 28 недель и масса тела менее 1000 г являются факторами, неблагоприятно влияющими на тяжесть течения БЛД. По данным КТ ОГП максимальные структурные изменения легочной ткани у детей с БЛД отмечаются в первом полугодии жизни ребенка, с возрастом тяжесть структурных изменений снижается, но к 3-м годам жизни ни у одного больного не было полного разрешения этих изменений. В настоящее время наиболее часто встречается среднетяжелое течение БЛД. Наиболее часто БЛД сопутствуют ППП ЦНС, поражение органов зрения, снижение физического развития, белково-энергетическая недостаточность. Наиболее тесно связаны с тяжестью течения БЛД – ОАП,

ВЖК, снижение физического развития ниже 3 перцентиля. К возрасту 3-х лет у 60,5% детей с БЛД формируются рецидивирующие или хронические заболевания бронхолегочной системы. Данные анкетного опроса родителей показывают, что в возрасте старше 3-х лет 48,9% детей, перенесших БЛД, являются детьми-инвалидами. Собственно перенесенной БЛД инвалидность обусловлена у 15,5% детей, физическое развитие снижено у трети детей, больше половины пациентов с БЛД имеют белково-энергетическую недостаточность.

## ГЛАВА 4.

### Особенности активной и пассивной иммунизации против респираторных патогенов у детей с бронхолегочной дисплазией

#### Часть 1. Частота иммунизации пациентов с бронхолегочной дисплазией на современном этапе.

Частота иммунизации пациентов с бронхолегочной дисплазией на современном этапе не удовлетворяет неонатологов и педиатров. Несмотря на то, что активная и пассивная иммунизация против возбудителей респираторных инфекций в раннем детском возрасте, являются важнейшими составляющими иммунопрофилактики бронхолегочных заболеваний, на первом году жизни эти дети иммунизируются крайне редко.

В настоящее время практически все дети с БЛД (96%) в возрасте до 12 месяцев имеют отводы от профилактических прививок, связанные с признаками дыхательной недостаточности при частых обострениях заболевания. Второй не менее частой причиной отводов является сопутствующая патология: последствия перинатального поражения ЦНС.

Принципиальное изменение в подходе к вакцинопрофилактике в последние 5 лет состоит во внедрении в практику для детей с БЛД вакцинации против пневмотропных инфекций: 61 ребенок из числа госпитализированных в 2012–2016гг. в стационары НМИЦ здоровья детей (18%) вакцинирован против пневмококка и гемофильной инфекции типа b в возрасте старше 12 месяцев.

Среди детей с БЛД, госпитализированных в специализированный стационар, преобладали дети, получившие медицинский отвод от профилактических прививок, небольшая доля этих детей прививалась по индивидуальному графику в период ремиссии заболевания, приоритетной являлась вакцинация против пневмотропных инфекций.

## **Часть 2. Результаты исследования микробиоты респираторного тракта у детей с БЛД.**

В течение двух эпидемических сезонов респираторной заболеваемости – с ноября по март 2011-2012 и 2012-2013 гг. обследовано 80 детей с БЛД, наблюдавшихся амбулаторно в КДЦ НМИЦ здоровья детей. Из 80 детей девочек было 35, мальчиков - 45, дети были в возрасте от 1 месяца до 2-х лет. Исследования проводились в течение сезона высокой заболеваемости ОРВИ с ноября по март ежемесячно, путем забора назофарингеальных мазков, от 3 до 5-ти мазков у каждого пациента в течение эпидемического сезона.

Наличие в образцах генетического материала респираторно-синцитиального, метапневмо-, бокавируса, а также адено-, корона-, риновирусов и вирусов парагриппа определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. Каждый мазок направляли на микробиологическое исследование.

Всего исследовали 341 назофарингеальный мазок. Положительный результат выявления вирусной инфекции методом ПЦР зарегистрирован в 124 образцах – в 36,4%. Респираторно-синцитиальный вирус встречался в 5 образцах из 124 (4,03%), метапневмовирус - в 1 (0,8%), вирусы парагриппа- в 5 (4,03%), коронавирусы- в 7 (5,6%), риновирусы – в 41 (33,06%), аденовирусы - в 8 (6,4%), бокавирус – в 22 образцах (17,7%). Значимые для респираторных заболеваний условно-патогенные бактерии присутствовали в 59% (в 132 образцах из 242).

В тех же назофарингеальных мазках проведено микробиологическое исследование. Положительный результат получен в 132 образцах, из них *Staphylococcus aureus* присутствовал в 81 (61,4%), *Moraxella catarrhalis*- в 23 (17,4%), *Streptococcus pneumoniae*- в 15 (11,4%), *Haemophilus influenzae* типа b – в 13 (9,8%).

У детей с БЛД, госпитализированных в круглосуточный стационар в 2006-2011 гг., из 26 назофарингеальных мазков результат был положительным в 21 – 80,7%, в 5 мазках флора не определялась или была нормальной (19,3%). Из

21 положительного мазка в 2 определялся *Streptococcus pneumoniae* - 9,5%, и по 1 (4,7%) определялись: *Morganella*, *Staphylococcus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Adenoviridae*, RSV, *Candida*.

Из 341 назофарингеального мазка, взятого у детей с БЛД, госпитализированных в круглосуточный стационар в 2012-2016 гг., положительные результаты при выявлении бактериальной инфекции были получены в 186 (54,5%), в 155 мазках флора не определялась или была нормальной (45,5%).

В таблице 4.2.1. приведена частота выявления респираторно значимой бактериальной микрофлоры для детей с БЛД, обследованных амбулаторно и в условиях круглосуточного стационара.

Таблица 4.2.1. Частота выявления бактериальной микрофлоры респираторного тракта в назофарингеальных мазках у детей с БЛД.

Возбудитель / Группа пациентов	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
1. Дети с БЛД вне обострения заболевания, обследованные амбулаторно в эпидсезон	15/132 11,4%	13/132 9,8%	81/132 61,4%	23/132 17,4%	-
2. Дети с БЛД, госпитализированные для планового обследования в 2006-2011 гг.	2/21 9,5%	1/21 4,7%	1/21 4,7%	1/21 4,7%	-
3. Дети с БЛД, госпитализированные для планового обследования в 2012-2016 гг.	20/186 10,8%	14/186 7,5%	99/186 53,2%	24/186 12,9%	17/186 9,1%
p между: 1:2 1:3 2:3		<0,02	< 0,001 <0,001 <0,001	<0,001	<0,05

Из 186 положительных образцов в 99 (53,2%) определялся *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, определялась в 20 образцах (12,9%), одинаково часто определялись *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae* – у 20 и 17 из 186 (10,8% и 9,1%), *Candida* также определена в 17 случаях (9,1%), *Acinetobacter* - в 14 мазках (7,5%), *Pseudomonas* и *Escherichia Coli* – по 10 мазков (по 5,3%), *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* типа b – по 3 мазка (по 1,6%).

Из представленных данных видно, что в носоглотке детей с БЛД в возрасте до 2-х лет, обследованных амбулаторно вне обострения заболевания в эпидсезон респираторных инфекций, чаще всего определяется *Staphylococcus aureus*, с меньшей частотой, но присутствуют респираторно значимые инфекции- *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. У детей с БЛД, обследованных в стационаре, также чаще всего определялся в назофарингеальных мазках *Staphylococcus aureus*, но реже, чем у детей, обследованных амбулаторно в эпидсезон. У детей в стационаре реже выявляется *Haemophilus influenzae* типа b, по сравнению с детьми, обследованными в эпидсезон в амбулаторных условиях. Различий в частоте обнаружения *Streptococcus pneumoniae* в назофарингеальных мазках не было. В отличие от детей, обследованных амбулаторно в эпидсезон, у госпитализированных обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того у детей с БЛД, обследованных в стационаре, определялась флора в аспирате трахеального содержимого.

Из 24 образцов, взятых у детей с БЛД в возрасте до 1 года, госпитализированных в 2006-2011 гг., *Staphylococcus aureus* выделен в 9 образцах (37,5%), *Klebsiella pneumoniae* – в 6 (25%), *Pseudomonas* – в 5 (20,8%), *Haemophilus influenzae* - в 3 (12,5%), *Stenotrophomonas maltophilia* – в 2 образцах (8,3%), *Streptococcus pyogenes* и *Morganella morganii* – по 1 образцу (по 4,2%), в 6 образцах найдена *Candida* (25%).

Всего у детей с БЛД в возрасте до 3-х лет, госпитализированных в 2006-2011 гг., возбудители инфекций обнаружены в 38 образцах аспиратов трахеального содержимого. Результаты в сопоставлении с детьми с БЛД, госпитализированными в 2012-2016 гг., представлены в таблице 4.2.2

Таблица 4.2.2. Результаты микробиологических исследований аспиратов трахеального содержимого у детей с БЛД.

Возбудитель / Период госпитализации	Streptococcus pneumoniae	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Haemophilus influenzae	Klebsiella pneumoniae	Candida albicans
1.2006-2011 гг., n=38	-	10/38 26,3%	7/38 18,4%	3/38 7,9%	6/38 15,8%	12/38 31,6%
2.2012-2016 гг., n=61	6/61 9,8%	19/61 31,2%	8/61 13,1%	8/61 13,1%	12/61 19,7%	8/61 13,1%
p между 1:2						<0,05

Наиболее часто в аспиратах выявлялся *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans*, реже - *Haemophilus influenzae*. За последние 5 лет значительно уменьшилась только частота встречаемости *Candida albicans*, что вероятно связано с профилактическим применением противогрибковых препаратов. В остальном ситуация с возбудителями, определяемыми в указанных аспиратах, не изменилась.

Кроме бактерий, перечисленных в таблице, в аспиратах трахеального содержимого детей, госпитализированных в 2012-2016 гг., определялись *E. Coli* – в 5 образцах из 61 (8,2%), *Moraxella catarrhalis* – в 3/61 (4,9%), а также единичные высевы других возбудителей (*Acinetobacter* и *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Elizabethkingia meningosept*).

Таким образом, исследование микробиоты респираторного тракта как в аспиратах трахеального содержимого, так и в назофарингеальных мазках, подтверждает, что, наряду со *Staphylococcus aureus*, который остается наиболее часто встречающимся возбудителем инфекционных процессов у детей раннего возраста, в том числе у детей с БЛД, у последних обнаруживаются *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также *Pseudomonas aeruginosa*. Обращает внимание, что *Klebsiella pneumoniae* чаще

определяется у госпитализированных детей, а в эпидсезон респираторной заболеваемости увеличивается частота встречаемости *Haemophilus influenzae* типа b и *Staphylococcus aureus*.

Обследование детей с БЛД в эпидсезон респираторной заболеваемости обнаружило с высокой частотой вирусные (в 36,4%) и бактериальные (в 59%) возбудители респираторного спектра.

### **Часть 3. Клиническая эффективность вакцинации детей с БЛД против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b.**

Против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b вакцинирован 61 ребенок с БЛД. Большинство детей вакцинировались в амбулаторных условиях, только 9 из них вакцинировались во время пребывания в круглосуточном стационаре. Вакцинация проводилась в отделении вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Из 61 ребенка с БЛД, получивших вакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, мальчиков было 32, девочек – 29. Классическая форма БЛД диагностирована у 23 из 61 (37,7%), новая – у 38 (62,3%). Из 61 вакцинированного больного тяжелое течение БЛД было у 8 (13,1%), среднетяжелое у 36 (59,0%), легкое – у 17 (27,9%).

Гестационный возраст детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, равнялся 25-36 неделям, составляя в среднем  $28,6 \pm 0,3$  недели, (n=61).

В группу сравнения включены 60 недоношенных детей без БЛД, вакцинированных в отделении вакцинопрофилактики «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в том числе и против пневмококка и гемофильной инфекции. Гестационный возраст недоношенных детей без БЛД колебался от 26 до 36 недель, преобладали дети с гестационным возрастом больше 32 недель, в среднем гестационный возраст составил  $33,4 \pm 0,3$  недели, превышая гестационный возраст вакцинированных с БЛД ( $p < 0,01$ ). Из 60 вакцинированных недоношенных детей 9 были практически здоровы, 46 детей -

с последствиями перинатального поражения ЦНС, 5 – с другими последствиями перинатальной патологии.

Против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b были вакцинированы 36 из 60 недоношенных детей без БЛД. Гестационный возраст недоношенных, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b колебался от 29 до 36 недель, преобладали дети с гестационным возрастом больше 32 недель. В среднем, гестационный возраст у недоношенных детей без БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, составил  $33,6 \pm 0,3$  недели, превысив гестационный возраст вакцинированных детей с БЛД ( $p < 0,01$ ). Из 36 недоношенных, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, практически здоровых было 6, с последствиями поражения ЦНС – 25, с другими последствиями перинатальной патологии - 5 детей.

Средний возраст начала вакцинопрофилактики у детей с БЛД составил  $22,2 \pm 1,5$  месяца, тогда как у недоношенных детей без БЛД первая прививка проводилась достоверно раньше – в возрасте  $14,1 \pm 0,8$  мес. ( $p < 0,05$ ).

Вакцинопрофилактика против пневмотропных инфекций являлась приоритетной для пациентов с БЛД, соответственно в подавляющем большинстве случаев дети с БЛД начинали вакцинироваться против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, в среднем в возрасте  $21,8 \pm 1,2$  мес. У недоношенных детей без БЛД средний возраст вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b составил  $12,4 \pm 1,1$  мес, различия с недоношенными детьми с БЛД значимы ( $p < 0,05$ ).

Обнаружена зависимость возраста первой вакцинации от гестационного возраста ребенка. Все недоношенные вакцинированные дети (вместе с БЛД + без БЛД,  $n=121$ ) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от гестационного возраста: в первую подгруппу вошли дети с гестационным возрастом меньше  $\leq 28$  неделям, во вторую- с гестационным возрастом  $> 28$

недель < 32 недели включительно, в третью подгруппу включены дети с гестационным возрастом >32 недель < 36 недель включительно. Возраст первой вакцинации в 1,2,3 подгруппах составил соответственно 24,1±1,7 мес, 18,3±1,7 мес, 13,2± 0,9 мес. соответственно, различия высоко значимы:  $p_{1:2} = 0,0298$ ;  $p_{1:3} = 0,000003$ ;  $p_{2:3} = 0,0248$ . Более половины недоношенных детей, как с БЛД, так и без БЛД, получили вакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b в качестве первой: 70 из 121 – 57,9 %. Среди пациентов с БЛД уровень вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* (55%) был достоверно выше, чем в группе недоношенных детей без БЛД (33%) ( $p < 0,05$ ).

Переносимость вакцинации против пневмотропных инфекций в группах недоношенных детей с БЛД и без БЛД была хорошей. У всех вакцинированных пациентов (n=121) отсутствовали серьезные нежелательные явления и значимые поствакцинальные реакции. По данным опроса родителей у детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, не было отмечено ни общих, ни местных реакций, как и среди вакцинированных недоношенных детей без БЛД. В течение месяца после вакцинации у пациентов с БЛД не зарегистрировано случаев обострения основной патологии и присоединения острых интеркуррентных заболеваний. У детей с БЛД после вакцинации не было случаев госпитализаций по поводу респираторных эпизодов.

Среди небольшой группы детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b во время пребывания в круглосуточном стационаре, тоже не отмечено серьезных нежелательных явлений, как непосредственно после вакцинации, так и при наблюдении в течение месяца после выписки из стационара, не было зарегистрировано ни одного обострения БЛД или респираторного заболевания в течение месяца после выписки из стационара. Анкетный опрос родителей детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*

типа b, показал, что ни один из них после вакцинации не болел пневмонией, отитом, в тех случаях, когда проводилась идентификация возбудителя при ОРИ, не была подтверждена гемофильная или пневмококковая инфекция.

Таким образом, дети с БЛД начинают вакцинироваться позже, чем недоношенные дети, не сформировавшие БЛД. Возраст первой вакцинации недоношенного ребенка, как с БЛД, так и без БЛД, тем больше, чем меньше его гестационный возраст при рождении. В качестве первой прививки дети с БЛД чаще получают вакцинацию против пневмотропных инфекций, охват вакцинацией против пневмотропных инфекций у детей с БЛД шире, чем у недоношенных без БЛД. Примененные нами вакцины безопасны: не было серьезных нежелательных явлений и/или обострений основного заболевания в течение 1 месяца после вакцинации, госпитализаций по поводу пневмонии или другого респираторного эпизода. Значимое снижение частоты ОРИ после вакцинации отметили родители 3 детей из 20 (15%). Отрицательная динамика в виде учащения респираторных заболеваний у ранее вакцинированных отмечена у 5 детей, у всех 5 учащение респираторных заболеваний совпало с началом посещения детского сада. У остальных 12 частота ОРИ после вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b не менялась, по сравнению с исходной.

В целом, из 23 недоношенных детей без БЛД, родители которых были анкетированы, после вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, редко болели ОРИ 12 детей из 23 (52,2%), часто - 11 из 23 (47,8%), что не отличалось от аналогичных показателей в группе недоношенных детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b – 45% и 55% соответственно,  $p > 0,05$ . Пневмонией заболели двое из 23 (8,6%), бронхитом – 6 из 23 (26%), отитом – 3 из 23 (13,04%).

У 25 детей с БЛД, вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, проанализирован исход заболевания к 3-м

годам: клинически здоровыми были 17 (68%), сформировали рецидивирующие/хронические заболевания бронхолегочной системы 8 из 25 (32%). Среди детей с БЛД, не вакцинированных против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, клиническое выздоровление в исходе БЛД к 3-м годам диагностировано у 11 из 21 (52,3%), рецидивирующие и/или хронические бронхолегочные заболевания сформировали 10 из 21 (47,6%) ( $p > 0,05$ ).

Среди вакцинированных и не вакцинированных детей с БЛД проанализирована частота инвалидизации – по данным анкетного опроса родителей. Из 17 невакцинированных детей с БЛД было 12 детей-инвалидов (70,5%), что было значимо больше ( $p < 0,05$ ) частоты инвалидизации среди вакцинированных детей с БЛД (7 из 19 – 36,8%). Значимых различий в причинах инвалидизации между группами вакцинированных и невакцинированных детей с БЛД не выявлено: из 7 вакцинированных детей-инвалидов причиной инвалидизации у 1 ребенка была БА (14,2%), ДЦП – у 3, ЗПМР и задержка речевого развития – у 2, сниженное зрение – у 1, всего причины инвалидизации, связанные с сопутствующими заболеваниями, были у 6 из 7 больных (85,7%). Среди невакцинированных детей-инвалидов с БЛД причиной инвалидизации у 4 из 12 (33,3%) были заболевания бронхолегочной системы, у 8 из 12 (66,7%) – ДЦП.

#### **Часть 4. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД.**

Серологический статус в отношении респираторно значимых патогенов-*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b исследован у 32 детей с БЛД, вакцинированных против этих инфекций. С классической формой БЛД было 5 детей, с новой – 27. Легкое течение БЛД было у 5-ти, среднетяжелое – у 20, тяжелое – у 7 детей. Гестационный возраст при рождении равен или меньше 28 недель у 19, больше 28 недель – у 13. Средний гестационный возраст

составил  $29 \pm 0,82$  недель. Масса тела при рождении менее или равна 1000г – у 17, больше 1000 г - у 15. В среднем, масса тела при рождении достигала  $1224,9 \pm 179,7$ г. Средний возраст детей с БЛД на момент исследования первичного серологического статуса составил  $13,3 \pm 1,3$  мес (1год 1 мес). Забор крови для исследования уровня антител проводился до вакцинации, через 1 месяц, 3 - 6 месяцев после вакцинации.

Крайне низкие титры антител к *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации были установлены у всех обследованных детей ( $n=32$ ), то есть до начала вакцинации дети с БЛД не имели первоначального протективного уровня антител к указанному возбудителю. Через 1 месяц после вакцинации у всех детей с БЛД концентрация антител к *Streptococcus pneumoniae*, достигла протективного уровня ( $n=32$ ). Различия с исходным уровнем высоко значимы:  $p = 0,000$ . Через 3-6 месяцев после вакцинации все дети с БЛД, у которых исследовалась концентрация антител к *Streptococcus pneumoniae*, сохраняли их протективный уровень ( $n=20$ ).

Уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации в среднем составил  $0,02 \pm 0,03$  мг/л, через 1 месяц после вакцинации –  $12,9 \pm 2,3$  мг/л, что значимо превысило исходный (до вакцинации) уровень -  $p < 0,01$ . Максимальный уровень защитных титров специфических антител через 3-6 месяцев после вакцинации достиг в среднем  $14,2 \pm 3,8$  мг/л ( $p$  к исходному уровню  $< 0,002$ ). В целом ( вместе через 1 мес, 3-6 мес) после вакцинации уровень антител был существенно выше, по сравнению с уровнем антител до вакцинации –  $13,9 \pm 2,7$  мг/л,  $p=0,000$  по отношению к исходному (до вакцинации) уровню.(рис 4.4.1).



Рисунок 4.4.1. Уровень антител к *Streptococcus pneumoniae* у детей с БЛД  
 $p_{1:2} < 0,010$ ,  $p_{1:3} < 0,002$ ,  $p_{2:3} = 0,003$ .

В таблице 4.4.1. представлен анализ уровня антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* в зависимости от гестационного возраста и от массы тела при рождении у детей с БЛД.

Таблица 4.4.1. Уровень специфических IgG антител к *St. pneumoniae* в зависимости от гестационного возраста у пациентов с БЛД, мг/л

Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разными гестационным возрастом (мг/л)					
До вакцинации (n=32)		Через 1 мес после вакцинации (n=22)		Через 3 - 6 мес после вакцинации (n=20)	
<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед
0,03± 0,01	0,02± 0,00	13,9± 3,7	11,7± 5,2	13,5±3,4	14,9±4,0
Уровень IgG к <i>S. pneumoniae</i> у детей с разной массой тела при рождении (мг/л)					
<1 000 г	>1 000 г	<1 000 г	>1 000 г	<1 000 г	>1 000 г
0,02±0,09	0,03±0,01	15,3±5,1	11,1±5,2	14,5±4,3	14,1± 4,0

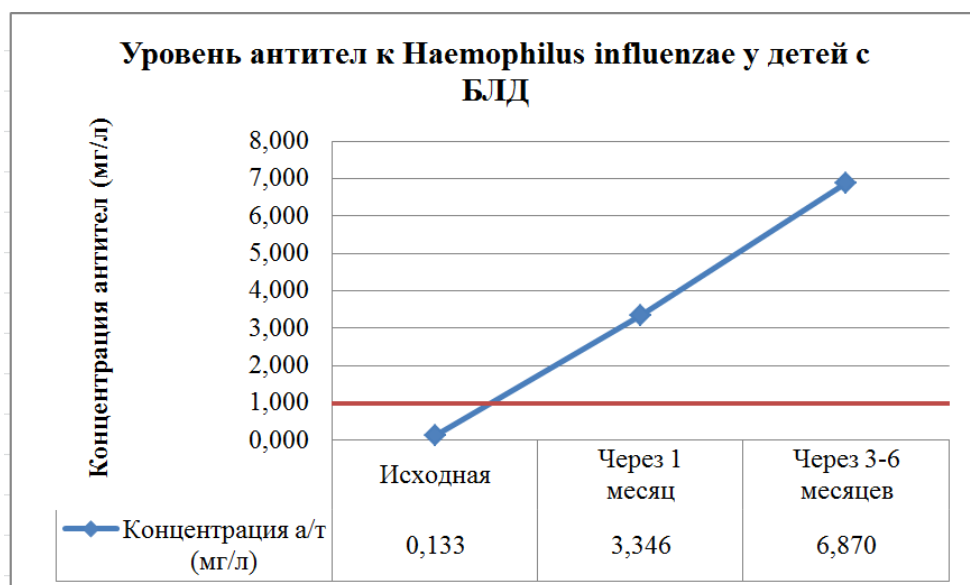
Не было значимых различий в уровне специфических антител к *Streptococcus pneumoniae* ни до вакцинации, ни после вакцинации между детьми с БЛД с гестационным возрастом при рождении меньше и больше 28 недель, как и между детьми с БЛД с массой тела при рождении меньше 1000г и больше 1000г: во всех случаях  $p > 0,05$ .

Из 32 детей с БЛД, у которых исследована исходная (до вакцинации) концентрация антител к *Haemophilus influenzae* типа b, ни у одного она не

достигала 1 мг/л, то есть отсутствовал первоначально протективный уровень антител к данному возбудителю. Через 1 месяц после введения вакцины протективный уровень антител к гемофильной инфекции обнаружен у 20 детей из 22, (90,9%). Только у 2-х больных с БЛД уровень антител к *Haemophilus influenzae* типа b через 1 месяц после вакцинации остался ниже протективного (9,1%). Различия с частотой протективного уровня антител к *Haemophilus influenzae* типа b до вакцинации высоко значимы:  $p=0,000$ .

Кроме того, из 22 детей с БЛД, достигших протективного уровня антител к *Haemophilus influenzae* типа b через 1 месяц после вакцинации у 15 детей уровень антител достигал необходимого для долгосрочной защиты ( $>1,0$  мг/л). Через 3-6 месяцев после вакцинации только у одного больного уровень антител к *Haemophilus influenzae* типа b упал ниже протективного.

Уровень специфических IgG антител к капсульным полисахаридам *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД до вакцинации составил в среднем  $0,13 \pm 0,02$  мг/л, не достигая защитного. Через 1 месяц после вакцинации средний уровень антител к *Haemophilus influenzae* b достигал  $3,3 \pm 0,8$  мг/л ( $n=22$ ), значимо превышая исходный уровень ( $p < 0,01$ ) и превышая уровень, необходимый для долгосрочной защиты от инфекции. Высокий уровень антител против *Haemophilus influenzae* b сохраняется и через 3 – 6 месяцев  $6,9 \pm 0,1$  мг/л ( $n=5$ ) ( $p < 0,010$  к исходному уровню). В целом ( через 1 месяц, 3 - 6 месяцев после вакцинации вместе), после вакцинации уровень специфических антител превышал необходимый для долгосрочной защиты от *Haemophilus influenzae* типа b, достигая  $3,9 \pm 0,9$  мг/л,  $p=0,000$  к исходному (до вакцинации) уровню (рис .4.4.2).



р 1:2 <0,011, р 1:3 < 0,010.

Рисунок 4.4.2. Уровень антител к *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД.

В таблице 4.4.2. представлены результаты исследования уровня специфических IgG антител к *Haemophilus influenzae* b у детей с БЛД в зависимости от гестационного возраста и от массы тела при рождении.

Таблица 4.4.2. Уровень специфических IgG антител к *Haemophilus influenzae* типа b в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении у детей с БЛД, мг/л

Уровень IgG к Hib у детей с разными сроками гестации (мг/л)			
До вакцинации (n=32)		Через 1 месяц после вакцинации (n=22)	
<28 нед	>28 нед	<28 нед	>28 нед
0,25±0,14	0,13±0,02	5,01±1,58	1,58±0,98
Уровень IgG к Hib у детей с разной массой тела при рождении (мг/л)			
<1000г	>1000г	<1000г	>1000г
0,14±0,03	0,14±0,03	4,80±1,69	1,43±1,16

Значимых различий в уровне специфических IgG антител к *Haemophilus influenzae* типа b как до вакцинации, так и после вакцинации между детьми с БЛД с гестационным возрастом при рождении меньше и больше 28 недель, так

же как и между детьми с БЛД с массой тела при рождении меньше и больше 1000г, не обнаружено: во всех случаях  $p > 0,05$ .

Таким образом, дети с БЛД начинают вакцинироваться против пневмотропных инфекций позже, чем недоношенные дети без БЛД. На возраст начала вакцинации недоношенных как с БЛД, так и без БЛД влияет гестационный возраст при рождении, чем он меньше, тем позднее начинается вакцинация. Микробиологические исследования подтвердили обоснованность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Исследования серологического статуса обнаружили отсутствие первоначального защитного титра антител против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, исследования уровня специфических антител после вакцинации подтвердили ее иммунологическую эффективность: уровень антител возрастает выше протективного. Вакцинация детей с БЛД против пневмотропных инфекций отличается хорошей переносимостью, не ухудшает течение основного заболевания и может быть рекомендована как эффективная и безопасная, в том числе в качестве первой вакцинации.

#### **Часть 5. Иммунизация детей с БЛД препаратом паливизумаб как профилактика сезонной РСВ-инфекции.**

Под нашим наблюдением было 105 больных с БЛД, госпитализированных в специализированный круглосуточный стационар и получивших пассивную иммунизацию против тяжелого течения РСВ-инфекции в эпидемический сезон. Иммунизация проводилась паливизумабом – специфическими моноклональными антителами против РСВ.

Из 105 больных 61 были с новой формой БЛД, 29 - с классической, у 15 было недостаточно сведений для точной верификации формы. Тяжелое течение БЛД было у 17 из 105 (16,2%), среднетяжелое – у 52 (49,5%), легкое – у 36 из 105 (34,2%). Один курс иммунизации получили 69 больных, повторный курс – 36 больных с БЛД. Средний возраст к началу иммунизации паливизумабом

составил около 9 месяцев. Для больных, получивших 1 курс иммунизации, средний возраст к началу курса составил 10,3 месяца. Для больных с БЛД, получивших повторный курс иммунизации, средний возраст к началу первого курса составил 5,7 мес, к началу повторного курса- 16,5 мес (1 год 4,5 мес.). Среди больных, получивших повторный курс иммунизации паливизумабом, 27 из 36 (75%) - получили первый курс в возрасте от 2 месяцев до 6 месяцев включительно. Среди больных, получивших только 1 курс иммунизации, таких пациентов было 29 из 69 (42,0%), различия с группой, получившей повторные курсы паливизумаба, значимы -  $p < 0,02$ .

Из 105 наблюдавшихся детей с БЛД 28 (26,7%) не болели острыми респираторными инфекциями до иммунизации, во время проведения курса иммунизации и по окончании иммунизации (Табл. 4. 5. 1).

У 21 из 105 детей паливизумаб не оказал влияния на частоту ОРИ (20%). БЛД у этих детей характеризовалась ежемесячными обострениями, частыми ОРИ (каждые 1-2 месяца), осложнявшимися бронхообструкцией, как до иммунизации паливизумабом, так и во время курса иммунизации и по его окончании. У 5 из этих 21 положительное влияние паливизумаба выразилось в небольшом урежении и более легком течении ОРИ. Отчетливое положительное влияние на частоту ОРИ отмечено у 14 детей из 105 (13,3%): до иммунизации паливизумабом все эти дети болели ОРИ с разной частотой (от 1 раза в 2 месяца, до 1 раза в 5 месяцев, включая осложнения пневмонией, бронхиолитом с подтвержденной РСВ-этиологией), во время иммунизации и по окончании иммунизации перестали болеть ОРИ. Наиболее часто – у 40 из 105 (38,1%) влияние паливизумаба выразалось в прекращении ОРИ на время проведения курса иммунизации. Через 1-3 месяца по окончании курса иммунизации ОРИ возобновляются, как правило, с прежней частотой. В наших наблюдениях у этих 40 детей до иммунизации паливизумабом ОРИ отмечались 1 раз в 3-4 месяца, после завершения курса иммунизации – у большинства с такой же частотой.

Табл. 4.5.1. Эффективность пассивной иммунизации паливизумабом у детей с БЛД (по результатам опроса родителей пациентов с БЛД).

№ п/п	Эффекты паливизумаба	Число больных Абсолютное/%
1.	Не болели до и после иммунизации паливизумабом	28/105 26,7%
2.	Болели ОРИ до иммунизации паливизумабом, перестали болеть на время иммунизации, возобновили ОРИ с прежней частотой по окончании иммунизации	40/105 38,1%
3.	Болели ОРИ до иммунизации, перестали болеть во время иммунизации и прекратили болеть ОРИ по окончании иммунизации	14/105 13,3%
4.	Всего с положительным эффектом (не заболели ОРИ в эпидсезон – 1,2,3 вместе, n=28+40+14 )	82/105 78,1%
5.	Иммунизация не повлияла на частоту ОРИ в эпидсезон во время иммунизации	21/105 20%
6.	Заболели ОРИ во время иммунизации	2/105 1,9%

Однако, до иммунизации у 9 детей из 40 ОРИ осложнилось пневмонией, у 5- бронхообструкцией. После иммунизации пневмонии не диагностировались, бронхообструкция рецидивировала у 2 больных, 2 ребенка из 40 перенесли по одному обострению БЛД, затем до 3-х лет не болели ОРИ. У 6 из этих 40 детей

учащение ОРИ до 6 раз в год и более родители отмечали в возрасте старше 3-х лет в связи с тем, что дети начали посещать детский сад.

Таким образом, еще у 15 иммунизированных детей эффект пассивной иммунизации паливизумабом, не отразившийся на частоте ОРИ, выразился в уменьшении тяжести течения респираторных заболеваний и их осложнений. В целом положительный эффект паливизумаба отмечен у 97 из 105 иммунизированных (92,4%) - детей с БЛД. Только 2 ребенка из наблюдавшихся нами 105 детей с БЛД (1,9%) заболели ОРИ во время проведения курса иммунизации паливизумабом.

Таким образом, влияние иммунизации паливизумабом выразилось в отсутствии острых респираторных заболеваний у детей с БЛД во время проведения курсов иммунизации, т. е. во время сезонов ОРИ, как у не болевших до иммунизации, так и у переносивших ОРИ с разной частотой. Вместе не болевшие ОРИ до иммунизации паливизумабом и не заболевшие во время и после (n=28), болевшие до иммунизации паливизумабом, прекратившие болеть во время иммунизации, но возобновившие ОРИ по окончании иммунизации (n=40), болевшие до иммунизации, но прекратившие болеть ОРИ после иммунизации (n=14) составили большинство детей (n=82) – 78,9%, которые не заболели ОРИ в эпидсезон вследствие введения паливизумаба и в связи с этим не имели обострений БЛД в этот период времени. После пассивной иммунизации паливизумабом уменьшилась также тяжесть течения ОРИ. У 13,3% детей с БЛД иммунизация паливизумабом сопровождалась стойким эффектом - ОРИ прекратились до 2,5 лет. У 5 детей из 21 с тяжелым течением БЛД, с ежемесячными эпизодами бронхообструкции уменьшилась частота и тяжесть респираторных эпизодов, еще у 10 из возобновивших ОРИ, по окончании иммунизации, уменьшилась тяжесть течения и частота осложнений респираторных заболеваний.

### **Клинический пример.**

Мальчик В., дата рождения 07.02.2013 г.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания в 1 триместре. Во втором триместре в 22 недели гестации – ОРИ с субфебрильной температурой, женщина лечилась биопароксом. В 22-23 недели - хроническая фетоплацентарная недостаточность, диффузное утолщение плаценты, анемия, острый бронхит, лечилась цефтриаксоном. Роды 1-е, преждевременные – на 27-28 неделе, оперативные, в головном предлежании. Масса тела при рождении 1020г, рост 37 см, окружность головы 25см, окружность груди 21 см. Оценка по шкале APGAR- 4/5 баллов.

При рождении РДС 1 тип. Асфиксия в родах. Риск ВУИ. Состояние тяжелое за счет ДН и глубокой незрелости. Переведен в ОРИТН: на 30 минуте жизни введен порактант альфа 200мг/кг, ИВЛ в режиме PSV. На 3 сутки жизни ухудшение состояния - гипотония, сопорозное сознание. Проведено УЗИ головного мозга - ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, дилатация желудочковой системы головного мозга, кровоизлияние в область сосудистых сплетений и 3 желудочка головного мозга. Рентгенологическое исследование - двусторонняя пневмония. ИВЛ 20 суток, затем СРАР. В связи с тяжелой анемией на 7 сутки жизни – трансфузия эритромаcсы. Переведен на 2-й этап выхаживания в стационар по месту жительства. При повторном исследовании - вентрикуломегалия, тромбы в просветах правого и левого желудочков головного мозга. Подтверждена пневмония с локализацией в нижней доле правого легкого. Повышение уровней трансаминаз и билирубина в сыворотке крови. Кислородозависимость до 2-х месяцев. В 2 месяца начат курс парэнтеральной терапии – дексаметазоном внутримышечно, аминофиллином, фуросемидом. Выписан с положительной динамикой: появилось самостоятельное сосание, прибавка массы тела стабильная.

**Клинический диагноз:** Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, среднетяжелое течение. ДН 1 степени

**Сопутствующий диагноз:** Последствия перинатального поражения ЦНС, гидроцефальный синдром, правосторонний гемисиндром. ЗПМР. Рахит I степени, подострое течение. Дисплазия тазобедренных суставов. Постгипоксическая ангиопатия сетчатки, гиперметропия средней степени, нисходящее косоглазие.

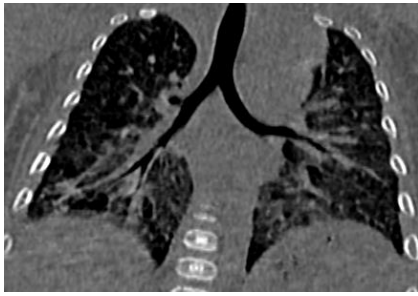
В 4 месяца госпитализирован для контрольного обследования и коррекции вскармливания. В терапию добавлены ингаляции микронизированного будесонида, бронхолитиков, проведены реабилитационные мероприятия.

При осмотре в возрасте 9 месяцев: масса тела 6560г, рост 67 см. Общее состояние средней тяжести. Мраморность кожных покровов, усиливалась при нагрузке, дыхание пуэрильное с жестким оттенком, хрипов нет, сердечные тоны звучные, нарушений ритма нет. Печень не увеличена, пальпируется край селезенки. Правосторонняя паховая грыжа. Стул 4 раза в сутки самостоятельный. Дизурии нет. За время пребывания в отделении состояние стабильное, масса тела при выписке- 6800г (+240г). В терапию добавлены циннаризин, полипептиды коры головного мозга скота, ацетазоламид, левокарнитин, витамин D3.

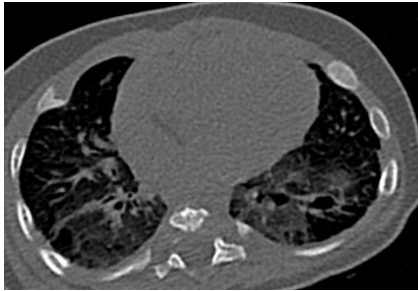
УЗИ головного мозга в 4 месяца: расширение ликворных пространств, преимущественно боковых и третьего желудочка.

КТ органов грудной полости в 4 месяца: неравномерность пневматизации легочной ткани за счет наличия участков вздутия, преимущественно по передней поверхности. В задних отделах с обеих сторон – участки уплотнения легочной ткани типа матового стекла, на фоне которых визуализируются множественные буллы. Легочный рисунок усилен, деформирован. Стенки бронхов значительно утолщены, уплотнены. С обеих сторон видны транспульмональные тяжи, плевропульмональные спайки.

Заключение: БЛД, среднетяжелое течение- 10 баллов.



*Рисунок 1. Фронтальный срез КТ ОГП (4 месяца)*



*Рисунок 2. Сагиттальный срез КТ ОГП(4 месяца)*

*КТ органов грудной полости в 2 года 9 месяцев: значительно сократился интерстициальный компонент легочного паттерна. Пневматизация легочных полей равномерная, незначительно повышена воздушность. В области ранее выявляемых транспульмональных тяжей на уровне базальных сегментов легких сохраняются характерные резидуальные плевропульмональные триангулярные наслоения, без деформации бронхо-сосудистого рисунка. Стенки бронхов утолщены незначительно. Заключение: БЛД, положительная динамика - 4балла.*

*Получил пассивную иммунизацию паливизумабом в эпидсезоны 2013-2014 гг. (7-12 месяцев) и 2014-2015гг.(1год 8месяцев - 2года). Вакцинирован против гемофильной и пневмококковой инфекции в 2года 8 месяцев. Поствакцинальных реакций не отмечено, обострения БЛД и эпизодов ОРВИ после вакцинации не было.*

*Проведены реабилитационные мероприятия: сухая иммерсия, магнитотерапия битемпорально, массаж, ЛФК, электрофорез с препаратами Са на тазобедренные суставы, занятия с психологом в центре раннего развития.*

*При анкетном опросе родителей (возраст ребенка 2 года 8 месяцев) выявлены жалобы на отставание ребенка в массе тела, отставание в речевом развитии. Масса тела 12,7кг (ниже 25 перцентилия), рост 93,5см (50*

перцентиль). ОРВИ до 6 раз в год, без обострения БЛД. Микронизированным будесонидом и ипратропия бромидом + фенотеролом не пользуются.

Заключение гастроэнтеролога: пищевая аллергия,

Заключение окулиста: ОУ – гиперметропия средней степени, ангиопатия сетчатки на фоне полнокровия ретинальных вен. Подобраны очки для постоянного ношения (в 2года 4 месяца).

Заключение невролога: Невротические реакции. Минимальная мозговая дисфункция. Правосторонний гемисиндром. Задержка речевого развития.

Рекомендовано: ацетиламиноянтарная кислота в течение месяца, аминоксилмасляная кислота – в течение 2 месяцев. Повторный курс массажа, ЛФК.

Детское учреждение не посещает. Инвалидность не подтверждена.

Приведенный пример - случай положительной динамики БЛД, среднетяжелого течения, по результатам КТ ОГП тяжесть структурных изменений уменьшилась с 10 до 4 баллов в возрасте от 4 месяцев до 2х лет 9 месяцев. Иммунизация паливизумабом способствовала исходу БЛД в клиническое выздоровление. Позволила завершить базисную терапию будесонидом в 6 месяцев.

Вакцинация против гемофильной и пневмококковой инфекции оказалась клинически и иммунологически эффективной. Переносил ОРВИ до 6 раз в год, но без обострений БЛД. Пневмониями и отитами не болел. Динамика сопутствующей патологии также положительная: небольшое отставание речевого развития, умеренные нарушения зрения, небольшая белковоэнергетическая недостаточность.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

В настоящее время подавляющее большинство детей с БЛД, наблюдающихся амбулаторно и госпитализирующихся в стационар, имеют медицинский отвод от профилактических прививок, в том числе и против пневмотропных инфекций. В то же время, у детей с БЛД в эпидемический сезон респираторных заболеваний вне обострения БЛД в назофарингеальных мазках с высокой частотой выявлены вирусные (в 36,4%) и бактериальные (59%) возбудители респираторного спектра. У госпитализированных детей с БЛД с высокой частотой и в аспирате трахеального содержимого и в назофарингеальных мазках обнаруживается *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, что обосновывает целесообразность существующей практики назначения противовирусных и антибактериальных препаратов детям с БЛД во время ОРИ, а также необходимость иммунизации этих детей против пневмотропных инфекций.

За последние 5 лет практическое распространение получила пассивная иммунизация против тяжелого течения РСВ-инфекции моноклональными антителами (паливизумаб), проведенные нами наблюдения подтвердили эффективность сезонной иммунизации паливизумабом у детей с БЛД на первом и втором годах жизни. Эффект выразился в снижении заболеваемости ОРИ, в том числе РСВ-обусловленной, и уменьшении частоты обострений БЛД на период проведения пассивной иммунизации.

Проведенная вакцинация недоношенных детей, в том числе детей с БЛД, против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b продемонстрировала клиническую и иммунологическую эффективность использования конъюгированных вакцин, отсутствие нежелательного влияния на течение БЛД, зависимость возраста начала вакцинации недоношенных детей от гестационного возраста при рождении. Недоношенные дети с БЛД вакцинируются позже, чем недоношенные дети без БЛД, но шире

охвачены вакцинацией против *Streptococcus pneumoniae*. У детей с БЛД вакцинация против пневмотропных инфекций может быть рекомендована в качестве первой. Частота ОРИ после вакцинации против пневмотропных инфекций у детей с БЛД не отличается от частоты этих заболеваний у недоношенных детей без БЛД. У детей с БЛД, вакцинированных против пневмотропных инфекций, реже отмечается осложненное течение ОРИ (пневмонии, отиты). При раздельном анализе частоты этих осложнений, высоко значимые отличия получены для бронхита: у недоношенных детей с БЛД, вакцинированных против пневмотропных инфекций, чаще отмечается обструктивный бронхит, чем у недоношенных детей без БЛД, что связано с патогенетическими механизмами бронхообструкции при данном заболевании.

Впервые проведенное исследование серологического статуса обнаружило отсутствие защитного титра специфических IgG антител против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у детей с БЛД. Вакцинация против респираторных патогенов оказалась иммунологически эффективной: через 1 месяц после введения вакцин уровень специфических IgG антител *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b возрос до уровня, превышающего защитный, и сохранялся до 3-6 месяцев после вакцинации. Полученные результаты обосновывают необходимость и целесообразность вакцинации детей с БЛД против респираторно значимых инфекций и позволили сформулировать рекомендации по вакцинации детей с БЛД.

## ГЛАВА 5.

### **Современный взгляд на роль иммунизации пациентов с БЛД против респираторных патогенов в формировании исхода заболевания (Обсуждение результатов)**

В связи с увеличением среди новорожденных доли детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, совершенствованием методов реанимации, распространением современных протоколов их выхаживания и медикаментозной поддержки, есть основания полагать, что за последние 5 лет изменилась не только частота формирования БЛД, но и ее течение и исходы [7]. Несмотря на очевидные успехи современной медицины, этиопатогенетической терапии БЛД не существует [24]. Клиническая практика подтверждает уязвимость недоношенных детей в отношении респираторных патогенов, вызывающих у детей с БЛД обострения бронхолегочного процесса. Иммунизация – единственный эффективный метод профилактики инфекционных болезней [37]. Несмотря на доказанную безопасность вакцинации недоношенных детей [62], в том числе детей с хроническими заболеваниями [19], тяжесть общего состояния детей с БЛД, ее сочетание с рядом сопутствующих заболеваний и тяжелых осложнений, поддерживают опасения педиатров получить серьезные побочные эффекты иммунизации, что на практике приводит к явно недостаточному охвату вакцинацией этих пациентов, особенно против респираторных патогенов. Отсутствие достаточных доказательств иммуногенной эффективности зарегистрированных вакцин, конкретно у детей с БЛД, не способствует сокращению отводов от вакцинации. Глубоконедоношенные дети и особенно дети с БЛД имеют, как правило, медицинские отводы от профилактических прививок до 12-24 месяцев. Учитывая приведенные соображения, можно считать актуальными поставленные в настоящем исследовании задачи - определить особенности современного течения БЛД и доказать целесообразность и безопасность

иммунизации недоношенных детей с этой патологией против респираторных патогенов.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное наблюдение за детьми с БЛД, наблюдавшимися в ФГАУ «НМИЦЗД» Минздрава России в 2011-2016 гг. Как и в других странах, с увеличением числа выживших младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении отмечается увеличение частоты формирования БЛД [7]. Отражением роста частоты БЛД в определенной мере может быть динамика госпитализаций детей с БЛД в специализированные отделения: доля детей с БЛД среди госпитализированных детей раннего возраста, по нашим данным, увеличилась с 8,3% в период 2006-2011 гг. до 20,1% в 2012-2016 гг. Учитывая, что в 2012 г в РФ официально приняты рекомендации ВОЗ по критериям живорождения и мертворождения, некоторые показатели изучены нами отдельно в периоды до и после 2012 г.

Сравнительный анализ акушерского анамнеза не выявил существенной разницы в инфицированности матерей, в числе оперативных родов, в частоте ЭКО между периодом последних 5 лет и периодом 2006-2011 гг. За последние 5 лет увеличилась доля многоплодной беременности и снизилось число экстренных оперативных вмешательств в родах. Акушерский анамнез 25 матерей детей, сформировавших БЛД, проанализирован в сопоставлении с анамнезом матерей недоношенных детей, не сформировавших БЛД. Установлено, что независимым фактором, влияющим на формирование БЛД, является курение матери [60]. Некоторые факторы, способствующие формированию БЛД, хорошо известны: глубокая недоношенность, РДС 1 типа, длительность и параметры ИВЛ, ЭНМТ при рождении, коморбидные состояния [48, 194]. Влияние ВУИ широко обсуждалось в 90-е годы прошлого столетия [66] и позднее [21, 165, 130, 194]. Инфицирование матери такими микроорганизмами, как хламидии и уреаплазма, значительно повышает риск формирования БЛД [48]. Обнаруженный нами уровень инфицирования матерей

(40,7% и 26,5% в 2006-2011 и 2012-2016 гг. соответственно) близок к таковым у женщин, родивших детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела [43]. Имеют значение и респираторные инфекции матери во время беременности, а также другие вирусные инфекции: ЦМВ и вирус гепатита В, вирус простого герпеса, которые в наших исследованиях регистрировались у 25,9% матерей в 2006-2011гг. и у 13,2% матерей в 2012-2016 гг. Достоверно доказано влияние на формирование БЛД хориоамнионита [59]. В наших наблюдениях у беременных женщин хориоамнионит диагностирован в 4,5 % в 2006-2011гг. и в 38,4% в 2012-2016гг. ( $p<0,002$ ), что соответствует литературным данным [59]. Оперативное родоразрешение также отнесено к факторам риска формирования БЛД [59]. В наших наблюдениях отмечено уменьшение экстренных оперативных родов, но в целом доля оперативных родов (плановых и экстренных вместе) не уменьшилась за последние 5 лет. Среди пациентов, госпитализированных в 2012-2016гг., увеличилась доля детей с гестационным возрастом меньше или равным 28 неделям, составив 54,3% по сравнению с 39,2% в 2006-2011гг. ( $p<0,005$ ). Также увеличилась доля детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, и совокупная доля детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела (73,5%), по сравнению с этими показателями в 2006-2011 гг. (57,1%) ( $p<0,005$ ).

До самого последнего времени существовали разночтения в терминологии по данному заболеванию, которые во многом разрешились с разработкой национальных клинических рекомендаций по ведению детей с БЛД [61].

Характеристика течения и исхода БЛД на современном этапе представляется практически важной еще и в связи с определенным прогрессом в диагностике и фармакологической коррекции БЛД. Подтверждено снижение частоты встречаемости в последние 5 лет классической формы БЛД и увеличение частоты встречаемости новой формы: среди детей с БЛД, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦЗД» Минздрава России в 2006-2011гг.,

классическая форма БЛД диагностирована у 82,1%, новая – у 17,9%, среди детей с БЛД, госпитализированных в 2012-2016 гг., классическая форма диагностирована у 37,5 % - значительно реже по сравнению с частотой встречаемости классической формы в 2006-2011гг. ( $p < 0,001$ ). Новая форма БЛД среди детей, госпитализированных в 2012-2016 гг, диагностирована у 62,5%. Соотношение классической и новой формы в наших исследованиях согласуется с результатами наблюдений большинства исследователей [12, 21, 24].

В настоящее время анализ течения БЛД проводится на основе когортных наблюдений, включая результаты медикаментозной профилактики недоношенности, последствий фармакотерапии детей с РДС, предложены новые протоколы ведения новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, рекомендованы щадящие режимы респираторной поддержки, протоколы антенатальной и постнатальной лекарственной терапии, включая глюкокортикоидную. Современные исследования последствий перенесенной БЛД касаются, в основном, физического и когнитивного развития, социальной адаптации в определенные возрастные периоды [162].

Нами изучена тяжесть течения БЛД, при этом использовано распределение по тяжести течения в разные периоды времени (2006-2011 и 2012-2016гг.), а также полуколичественная оценка тяжести течения в баллах по результатам КТ ОГП. В 2006-2011гг. тяжелое течение БЛД было у 42,1%, среднетяжелое – у 31,6%, легкое - у 26,3%. Среди госпитализированных в 2012-2016 гг. тяжелое течение констатировано у 24 %, среднетяжелое – у 55,2%, легкое – у 20,8%. По сравнению с 2006-2011 гг., за последние 5 лет уменьшилась доля пациентов с тяжелым течением ( $p < 0,05$ ) и увеличилась доля пациентов со среднетяжелым течением ( $p < 0,01$ ). Балльная оценка тяжести течения БЛД по результатам КТ ОГП позволила объективно подтвердить, что в настоящее время тяжесть течения БЛД в среднем оценивается как  $8,2 \pm 0,4$  балла. Оценка по результатам КТ ОГП выявила еще большую частоту среднетяжелого течения, чем клиническая характеристика: тяжелое течение БЛД отмечено у 19,4%,

среднетяжелое – у 63,9%, легкое – у 16,7%. Среднетяжелое течение, характерное как для классической, так и для новой формы БЛД, диагностировано у 55,2% больных с классической формой и у 69,8% больных с новой формой БЛД ( $p>0,05$ ). Однако, тяжесть течения классической формы БЛД, выраженная в баллах, все-таки превышала таковую при новой форме заболевания, составив  $9,0\pm 0,1$  баллов против  $7,5\pm 0,4$  баллов ( $p<0,005$ ), не выходя за пределы среднетяжелого течения. Гестационный возраст и масса тела при рождении признаны факторами, оказывающими влияние на формирование БЛД [97]. В наших исследованиях проанализировано влияние гестационного возраста и массы тела при рождении на тяжесть течения БЛД при каждой из форм БЛД (отдельно при классической и новой форме) и при БЛД в целом, независимо от формы (вместе при классической и новой форме). Клинически и по результатам балльной оценки КТ ОГП доказано, что гестационный возраст меньше или равный 28 неделям неблагоприятно влияет на тяжесть течения БЛД: легкое течение БЛД достоверно реже встречается среди детей с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель по сравнению с частотой легкого течения среди детей с гестационным возрастом больше 28 недель – 4,7% по сравнению с 33,3% ( $p<0,05$ ). В среднем тяжесть течения БЛД у детей с гестационным возрастом при рождении меньше 28 недель достигала  $9,0\pm 0,4$  баллов против  $7,4\pm 0,6$  баллов у детей с гестационным возрастом больше 28 недель ( $p<0,05$ ). При классической форме БЛД тяжесть течения достигала  $10,5\pm 1,3$  балла у детей с гестационным возрастом при рождении меньше 28 недель, тогда как у детей с классической формой с гестационным возрастом больше 32 недель тяжесть течения составила  $6,4\pm 1,0$  балла,  $p< 0,02$ . При новой форме БЛД ни у одного больного с гестационным возрастом при рождении меньше 28 недель не было легкого течения БЛД, в то время как среди детей с новой формой БЛД с гестационным возрастом больше 28 недель легкое течение отмечено у 41,2% ( $p<0,01$ ). При новой форме БЛД не выявлено значимых различий в зависимости от массы тела при рождении ни в частоте

встречаемости легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, ни в степени тяжести БЛД при оценке в баллах КТ ОГП.

Таким образом, проведенными исследованиями доказано, что факторы, влияющие на формирование БЛД – гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении - влияют и на тяжесть течения заболевания: у детей, родившихся с гестационным возрастом меньше 28 недель и массой тела меньше 1000 г, сформированная БЛД имеет более тяжелое течение, особенно при классической форме заболевания. Следует заметить, что при одинаковом гестационном возрасте при рождении, а именно, возрасте от 28 до 32 недель включительно, новая форма протекает легче, чем классическая:  $6,3 \pm 0,6$  балла против  $9,1 \pm 1,0$  балла ( $p < 0,05$ ). Достоверны также для этого гестационного возраста различия в частоте тяжелого течения, которое среди детей с классической формой было у 33,3% и не отмечено ни у одного больного этого гестационного возраста с новой формой БЛД ( $p < 0,05$ ). Также среди детей с массой тела при рождении меньше 1000 г, тяжелое течение БЛД чаще отмечено у детей с классической формой БЛД - у 60%, чем у детей с новой формой при той же массе тела при рождении - у 12% ( $p < 0,05$ ). У детей с классической формой БЛД, родившихся с массой тела меньше 1000 г, тяжесть течения достигала  $10,8 \pm 1,03$  балла, а у детей с новой формой БЛД с такой же массой тела при рождении -  $8,1 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ). Последние исследования, проведенные в нашем Центре, в целом, подтверждают влияние гестационного возраста и массы тела при рождении ребенка на тяжесть течения БЛД [8, 22].

Балльная оценка структурных изменений легких при БЛД, выявляемых при КТ ОГП, дала возможность подтвердить регрессивное течение БЛД. Максимально выраженные изменения зафиксированы в первом полугодии жизни –  $9,2 \pm 0,7$  балла, с возрастом степень тяжести в среднем уменьшается, достигая минимума у обследованных на третьем году жизни –  $6,2 \pm 0,4$  балла,  $p < 0,005$ . При классической форме заболевания уменьшение тяжести выявленных структурных изменений происходит на 3-м году жизни, при новой

- начиная со второго полугодия. Из 27 больных, обследованных в динамике, тяжесть структурных изменений уменьшилась у 20 (74%), осталась без изменений у 6 (22,3%), у одного больного выраженность изменений выросла (3,7%). У 20 пациентов с БЛД, имевших положительную рентгенологическую динамику, тяжесть течения заболевания при первом исследовании составила  $9,4 \pm 0,6$  баллов, при последнем -  $6,6 \pm 0,5$  баллов ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что ни у одного больного с БЛД методом КТ ОГП не обнаружено полного разрешения структурных изменений в легких к 3 годам жизни. Об отсутствии параллелизма между клиническим выздоровлением и динамикой структурных изменений сообщают и другие авторы [7, 13, 65].

Отдельным направлением исследований по проблеме БЛД являются функциональные обследования, как в активной стадии болезни, так и после того, как диагноз БЛД снят и больной считается «выздоровевшим». Большинство этих исследований свидетельствуют о сохранении функциональных нарушений со стороны бронхолегочной системы, несмотря на клиническое выздоровление [8, 106, 107]. Эти результаты согласуются с отсутствием нормализации структуры легких к 3-м годам жизни ребенка, подтвержденным в нашей работе.

Известно, что БЛД, являясь одним из последствий перинатальной патологии, всегда сочетается с поражением других органов и систем. В среднем, у пациента с БЛД отмечается 5 сопутствующих заболеваний, преимущественно относящихся к последствиям перинатальной патологии. В зарубежных исследованиях последних лет сообщается, что примерно 5 заболеваний диагностируются у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела [100]. Причинно-следственные связи между БЛД и сопутствующими заболеваниями остаются предметом постоянного внимания, поскольку интересны в аспекте не только патогенеза, но и в отношении влияния на конечный результат - инвалидизацию и социальную адаптацию недоношенных детей вообще и пациентов с БЛД в частности [110, 183].

Проанализировано влияние числа сопутствующих заболеваний и отдельных нозологий на течение БЛД. Доказано, что число сопутствующих заболеваний не влияет на тяжесть течения БЛД, но заболевание протекает тяжелее при сопутствующих ОАП и ВЖК. Сочетание БЛД с белково-энергетической недостаточностью обсуждается с разных позиций: с учетом общих патогенетических факторов, участвующих в формировании БЛД и одновременно способствующих отставанию в физическом развитии, с другой стороны, анализируется возможность влияния собственно БЛД, уже сформировавшейся, на физическое развитие недоношенного ребенка [100, 114], отдельно обсуждается проблема ГЭР, часто сопутствующего БЛД [145].

В соответствии с поставленными задачами, исход БЛД проанализирован к 3-м годам жизни пациентов, для чего проведен анкетный опрос родителей, включающий сведения об инвалидности ребенка и ее причине, о его социальной адаптации и физическом развитии. К возрасту 3-х лет 63,2% наблюдавшихся детей, из госпитализированных в 2012-2016гг. сформировали рецидивирующие или хронические бронхолегочные заболевания. Хронический бронхит или рецидивирующий обструктивный бронхит диагностирован у 44,7% наблюдавшихся пациентов, локальный пневмофиброз - у 13,5%, бронхиальная астма у 2,6%. Следует отметить, что БА не считается непосредственным исходом БЛД, но может иметь более раннюю манифестацию при наличии данной патологии [21]. Клинически здоровыми считались к 3-м годам 36,8% наблюдавшихся пациентов. Среди больных, вышедших к 3-м годам в клиническое выздоровление, не было пациентов с тяжелым течением БЛД. Подтверждено, что по результатам КТ ОГП не наступает к 3-м годам полного разрешения структурных изменений ни у одного больного, в том числе среди больных с клиническим выздоровлением. Этот результат является основанием для рекомендации продолжить наблюдение за ребенком, перенесшим БЛД, даже при его клиническом выздоровлении. Есть

исследования, результаты которых позволяют считать перенесенную БЛД основой развития ХОБЛ взрослых [67, 182, 192].

По результатам анкетного опроса родителей, среди детей, перенесших БЛД, в возрасте старше 3-х лет до 10 лет включительно выздоравливают 53,7% детей, рецидивирующие или хронические бронхолегочные заболевания диагностируются у 46,3% перенесших БЛД. В связи с отсутствием достоверных различий с результатами исходов БЛД к 3-м годам, приходится заключить, что с возрастом не происходит увеличения доли выздоровевших. В зарубежных исследованиях показано, что функциональные нарушения бронхолегочной системы могут нарастать с возрастом [106]. Проведенный нами анализ не выявил связи между исходом БЛД и ее формой. В возрасте старше 3-х лет 48,9% детей, перенесших БЛД, являются детьми - инвалидами. Инвалидность обусловлена собственно клиническими проявлениями БЛД и ее исходом у 15,6%. В остальных случаях инвалидность связана с коморбидными БЛД состояниями, в основном с последствиями ПП ЦНС в виде ДЦП, серьезными нарушениями зрения и/или слуха. Полученные результаты, а именно высокий уровень инвалидизации за счет последствий ПП ЦНС и нарушения зрения и слуха, согласуется с самыми последними сведениями, имеющимися в англоязычной литературе: при сочетании БЛД с поражениями ЦНС и ретинопатией число неблагоприятных исходов в виде летальности и инвалидизации достигает 61,5% [160]. Прогнозировать неблагоприятный исход в отношении моторных функций рекомендуется по результатам диффузионно-тензорной МРТ головного мозга с использованием разработанной шкалы количественных показателей. Исследование рекомендовано для недоношенных детей, перенесших гипоксию [31, 161].

Среди детей, перенесших БЛД, в возрасте старше 3-х лет обнаружено снижение физического развития ниже среднего у 27,8%, снижение питания – у 58,3%. Известно, что для детей, рожденных с массой тела ниже соответствующей гестационному возрасту, характерно снижение индекса

массы тела к 6-7 летнему возрасту [133]. Снижение физического развития и снижение питания ниже 3 перцентиля выявлено только у детей-инвалидов, что совпадает с наблюдениями о связи снижения физического развития с когнитивным дефицитом и сниженной социальной адаптацией [110]. Инвалидизация пациентов, перенесших БЛД, обсуждается прежде всего у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в качестве социально-экономической проблемы [11, 30, 127, 180, 181, 191].

По современным представлениям, этиопатогенетической терапии БЛД не существует. Перспективным способом вмешательства в течение БЛД является профилактика респираторных инфекций, уменьшение которых может уменьшить число обострений БЛД и предотвратить исход заболевания в хроническую бронхолегочную патологию. Наше исследование подтвердило, что дети с БЛД вне обострения заболевания инфицированы вирусами и бактериями респираторного спектра. Так, положительный результат ПЦР на различные вирусы получен в 36,4% назофарингеальных мазков, а бактериальные возбудители респираторного спектра обнаружены в 59%. Близкий уровень инфицирования респираторными вирусами сообщается у новорожденных, как недоношенных, так и доношенных, после выписки из стационара [79]. В условиях стационара у детей с БЛД и в назофарингеальных мазках, и в аспиратах трахеального содержимого обнаруживаются вирусы и бактерии респираторного спектра, часто продолжают встречаться стафилококк, синегнойная палочка, клебсиелла. По данным Федеральной службы государственной статистики, около 80% респираторной заболеваемости составляют пневмонии, в России ежегодно около 39000 детей переносят пневмококковую пневмонию и 713,5 тысяч – пневмококковые отиты [53]. В наших исследованиях пневмококк не был частой находкой, но обследовались дети вне обострения БЛД. Пневмококковый сепсис и пневмококковый менингит повышают риск летального исхода и инвалидизации у детей раннего возраста [7]. Среди обследованных нами в эпидемический сезон респираторных

инфекций детей с БЛД вне обострения заболевания гемофильная палочка обнаружена в 9,8% назофарингеальных мазков, что реже в сравнении с имеющимися сообщениями о распространении гемофильной инфекции среди здоровых детей в странах, где не проводится вакцинация против гемофильной инфекции, а также среди детей с хроническими заболеваниями органов дыхания [7,15]. Проведенные нами исследования подтверждают целесообразность рекомендуемого клиническими рекомендациями ведения пациентов с БЛД, включая микробиологическое обследование и назначение антибактериальной терапии при присоединении респираторной инфекции у детей с БЛД, а также обосновывают необходимость иммунизации детей с БЛД.

105 детей с БЛД получили пассивную иммунизацию против РСВ-инфекции специфичными моноклональными антителами (препарат паливизумаб) в эпидемический сезон трех-пятикратно, ежемесячно. Во время проведения иммунизации паливизумабом только два ребенка перенесли ОРИ без верификации РСВИ, у 21 пациента с тяжелым течением БЛД частота ОРИ и частота обострений основного заболевания не менялись. У остальных 82 (78,1%) зафиксирован положительный эффект паливизумаба: эти дети не болели ОРИ и не имели обострений БЛД в сезон респираторных инфекций. При этом, у 13,3% детей с БЛД ОРИ не возобновлялись до 2,5 лет, у остальных через 1-3 месяца по окончании иммунизации ОРИ регистрировались, но протекали легче, не было отмечено ни одного случая осложнения пневмонией. При суммировании с больными, у которых не изменилась частота ОРИ, но они стали протекать легче и без осложнений, частота положительных результатов пассивной иммунизации увеличивается до 92,4%. Полученные результаты согласуются с представлениями, сложившимися в мировой литературе и недавно изложенными в клинических рекомендациях по введению паливизумаба [61, 125]. Недоношенные дети, рожденные до 35 недели гестации, в первом полугодии жизни, а также дети с бронхолегочной дисплазией и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца до

2х лет жизни относятся к наиболее уязвимой в отношении РСВИ популяции. Санитарно-гигиенические мероприятия в лечебных учреждениях и дома, введение паливизумаба в эпидсезон респираторных заболеваний снижают частоту госпитализаций у этих пациентов. Доказано, что у детей с гестационным возрастом меньше 35 недель, с хроническими легочными заболеваниями иммунизация паливизумабом снижает заболеваемость ОРВИ и частоту госпитализаций вследствие РСВ-инфекции [6, 82].

Проведенная вакцинация у 61 ребенка с БЛД против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b доказала безопасность примененных вакцин: не было ни местных, ни общих реакций ни у одного больного. Также ни у одного больного с БЛД, вакцинированного против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, не зарегистрировано в течение месяца после вакцинации обострения БЛД, ни один из них не был госпитализирован в связи с респираторным эпизодом в течение 6 месяцев.

**В результате анализа вакцинального статуса детей с БЛД были выявлены следующие особенности:**

- дети с БЛД начинают вакцинироваться позже недоношенных детей без БЛД. Средний возраст ко времени первой вакцинации у детей с БЛД составил  $22,2 \pm 1,5$  мес, а у недоношенных детей без БЛД –  $14,1 \pm 0,8$  мес ( $p < 0,05$ ).
- у большинства детей с БЛД в наблюдаемой группе в качестве первой проводилась вакцинация полисахаридными конъюгированными вакцинами против пневмотропных инфекций - *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b.
- вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b детям с БЛД, как и любая первая вакцинация, проводилась позже (в среднем в возрасте  $21,8 \pm 1,2$  мес), по сравнению с недоношенными детьми без БЛД, средний возраст вакцинации против *Streptococcus*

pneumoniae и Haemophilus influenzae типа b у которых составил  $12,4 \pm 1,1$  мес ( $p < 0,05$ ).

- охват вакцинацией против Streptococcus pneumoniae у детей с БЛД шире, чем у недоношенных без БЛД: 55% против 33% ( $p < 0,05$ ).

Обнаружена связь между возрастом начала вакцинации и гестационным возрастом при рождении, как для детей с БЛД, так и для недоношенных в целом (с БЛД и без БЛД): возраст первой вакцинации для детей, родившихся ранее 28 недель, составил  $24,0 \pm 1,8$  мес, для родившихся на 29-32 неделе -  $18,6 \pm 5,2$  мес, на 33-36 неделе -  $16,5 \pm 6,0$  мес, ( $p < 0,02$  во всех случаях). В России зарегистрировано и апробировано несколько конъюгированных вакцин против Streptococcus pneumoniae, доказана эффективность и безопасность применения этих вакцин у здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями [19]. Наши исследования доказали безопасность полисахаридной пневмококковой конъюгированной вакцины у очень сложной категории пациентов – недоношенных детей с БЛД. Более того, мы доказали отсутствие негативного влияния противопневмококковой вакцинации на течение основного заболевания. Это важно в аспекте имеющихся сведений о склонности к обструктивному синдрому глубоконе недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, а также с учетом публикаций о возможности апное у недоношенных детей в ответ на другую вакцину - АКДС [104, 112]. В то время как вакцинация против Streptococcus pneumoniae внесена в национальный календарь России, вакцинация против Haemophilus influenzae типа b рекомендована только для детей из групп риска [7]. В России зарегистрированы как моновакцины против Haemophilus influenzae типа b, так и комбинированные. Наши исследования по вакцинации детей с БЛД против Haemophilus influenzae типа b доказали безопасность примененных вакцин и отсутствие их негативного влияния на течение основного заболевания.

Проведенные нами исследования выявили важные особенности вакцинации детей с БЛД: позднее начало вакцинации и зависимость возраста

начала вакцинации от гестационного возраста ребенка при рождении. В настоящее время, несмотря на доказанную целесообразность ранней вакцинации детей с БЛД, не удается добиться широкого внедрения этого профилактического воздействия в практику здравоохранения. Особенно трудно вакцинировать детей с БЛД во время госпитализации, так как, как правило, они в это время находятся в стадии обострения или недавно перенесли очередной респираторный эпизод. Кроме того, в большинстве случаев дети с БЛД вне обострения имеют отводы от профилактических прививок в связи с последствиями ПП ЦНС. Госпитализация может быть использована для совместного обсуждения педиатром, неврологом, вакцинологом индивидуального графика вакцинации больного с БЛД с рекомендацией выполнять его в амбулаторных условиях. Показания для вакцинации детей с БЛД в зависимости от тяжести состояния ребенка разработаны ранее в нашем центре [7].

Нами впервые изучен серологический статус у 32 детей с БЛД в отношении респираторных патогенов: дети с БЛД не имеют защитного титра антител против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b: концентрации специфических антител до введения вакцин в среднем составили  $0,02 \pm 0,03$  мг/л и  $0,13 \pm 0,01$  мг/л соответственно. Впервые показано, что недоношенные дети с БЛД на введение вакцин отвечают многократным повышением уровня антител как против *Streptococcus pneumoniae*, так и против *Haemophilus influenzae* типа b. Достижимые после вакцинации концентрации антител во много раз превышают защитные титры: через 1 месяц после вакцинации уровень специфических IgG к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* составил  $12,9 \pm 2,4$  мг/л, уровень антител к *Haemophilus influenzae* типа b  $3,3 \pm 0,8$  мг/л. В наших исследованиях зависимости антительного ответа на вакцинацию от гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении не обнаружено. Уровень антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* через 1 месяц после

вакцинации достигал в среднем  $13,9 \pm 3,7$  мг/л у детей с гестационным возрастом меньше 28 недель и  $11,7 \pm 5,2$  мг/л у детей с гестационным возрастом больше 28 недель ( $p > 0,05$ ),  $15,3 \pm 5,1$  мг/л у детей с массой тела при рождении меньше 1000г и  $11,1 \pm 5,2$  мг/л у детей с массой тела при рождении больше 1000г ( $p > 0,05$ ). Уровень антител к капсульным полисахаридам *Haemophilus influenzae* типа b через 1 месяц после вакцинации составил  $5,0 \pm 1,58$  мг/л у детей с гестационным возрастом меньше 28 недель и  $1,58 \pm 0,98$  мг/л у детей с гестационным возрастом больше 28 недель ( $p > 0,05$ ),  $4,80 \pm 1,69$  мг/л у детей с массой тела при рождении меньше 1000г и  $1,43 \pm 1,16$  мг/л у детей с массой тела при рождении больше 1000г ( $p > 0,05$ ). Однако, отсутствие достоверных различий в уровне антител к респираторным патогенам между детьми с БЛД с гестационным возрастом меньше 28 недель и больше 28 недель, как и между детьми с массой тела при рождении менее 1000г и более 1000г, может быть объяснено как небольшим числом наблюдений, так и тем фактом, что в наших исследованиях преобладали глубоконедоношенные дети (средний возраст гестации для 32 обследованных составил  $29 \pm 0,9$  недели) с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (средняя масса тела при рождении  $1224,9 \pm 179,7$ г).

Полученные нами данные по иммунологической эффективности применения пневмококковой вакцины совпадают с результатами, опубликованными при исследовании здоровых детей, вакцинированных в возрасте 2-4-6 месяцев PCV13: защитный титр к серотипам *Streptococcus pneumoniae*, входящим в вакцину, зарегистрированы у 88%-98% вакцинированных детей [77].

Ранее показано, что одномоментное проведение пассивной иммунизации против РСВ инфекции и активной иммунизации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b приводит к достоверному увеличению титров антител выше протективного в 20 раз [139]. В исследованиях D'Angio [86] иммуногенность тривалентной инактивированной вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b изучалась у недоношенных с гестационным возрастом меньше

30 недель, с массой тела при рождении меньше 1000г, среди которых 69% были дети с БЛД, в сопоставлении с доношенными того же возраста (6-17 мес). При одинаковом «довакцинальном» титре антител, титр антител после вакцинации у недоношенных оказался выше, чем у доношенных. Результаты нашего исследования согласуются с первыми результатами применения 13-валентной конъюгированной противопневмококковой вакцины у здоровых недоношенных детей, не выявившими зависимости уровня антител от гестационного возраста ребенка при рождении [139]. Однако, в цитируемом исследовании обнаружена зависимость уровня антител после вакцинации от данного показателя в отношении отдельных серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Кроме того, средний уровень поствакцинальных антипневмококковых антител у недоношенных оказался ниже этого уровня у здоровых доношенных детей. Следует также иметь в виду возможное влияние на уровень антител одномоментного введения нескольких вакцин, что стало распространенной практикой [78, 196]. В настоящее время в специальной литературе нет единого мнения о «нормальных» показателях концентрации антител в зависимости от возраста. Полагают, что у невакцинированных детей до 2х лет нет полноценной иммунной защиты от данной инфекции.

Возможно, доказанная нами высокая иммуногенность использованной вакцины против *Streptococcus pneumoniae* у глубоконедоношенных детей с БЛД частично объясняется более поздним возрастом начала вакцинации в наших наблюдениях, тогда как упомянутые выше Martinon-Torres и соавторы вакцинировали детей в возрасте 2-4 мес. В этом аспекте важно, что с введением toddler-дозы в 12 месяцев уровень антител у недоношенных возрастал в геометрической прогрессии [139].

Близкие к нашим условия вакцинации использованы в работе Moss и соавторов [142], применивших одномоментную вакцинацию против дифтерии, столбняка, полиомиелита, коклюша, гемофильной инфекции типа b, менингококка серогруппы C, пневмококка и одновременно у части детей -

паливизумаб. Однако, и эти авторы вакцинировали детей в возрасте 2-4 месяца, подчеркнув целесообразность вакцинации недоношенных в том же хронологическом возрасте, в котором вакцинируются доношенные дети. В этих исследованиях поствакцинальный уровень противопневмококковых антител достигал протективного у 75% недоношенных и у 90% доношенных, и у 100% тех и других после бустерного введения вакцины PCV7.

Из 32 детей, у которых определена концентрация антител к *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации, протективный уровень ( $>0,35$  мг/л) не обнаружен ни у одного больного. Через 1 месяц после введения вакцины все дети имели протективный уровень антител против пневмококка, составивший от 3,5 до 24,7 мг/л.

Из 32 детей с БЛД, у которых исследован исходный (до вакцинации) титр антител к *Haemophilus influenzae* типа b, протективный уровень не обнаружен ни у одного. Через 1 месяц после введения вакцины из 22 детей, у которых исследовался уровень антител, у 20 (90,9%) он достиг протективного и составил 0,15 – 9,0 мг/л, с дальнейшим нарастанием титра антител в течение первого полугодия жизни. Только у 2-их (9,1%) больных с БЛД через 1 месяц после вакцинации уровень антител к *Haemophilus influenzae* типа b остался ниже протективного.

В наших наблюдениях в течение 1 месяца после вакцинации у детей с БЛД не зарегистрировано случаев обострения основной патологии или присоединения острых интеркуррентных заболеваний, не было случаев госпитализаций по поводу респираторных эпизодов, не было заболеваний пневмонией или отитом.

При анкетировании родителей детей с БЛД через 3-4 года после вакцинации частота респираторных заболеваний у них не отличалась от частоты у вакцинированных недоношенных детей без БЛД, но у детей с БЛД острые респираторные заболевания чаще сопровождались обострением основного заболевания в виде бронхообструктивного синдрома.

В настоящем исследовании обоснована необходимость ранней иммунизации детей с БЛД против респираторных патогенов, в связи с доказанной безопасностью вакцинации против пневмотропных инфекций и отсутствием негативного влияния на течение БЛД, она может быть рекомендована для детей с БЛД, в том числе в качестве первой.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Проведенные исследования обнаружили увеличение доли пациентов с БЛД среди госпитализированных детей раннего возраста в нашем центре за последние 5 лет до 20,1%. Анализ акушерского анамнеза матерей и неонатального анамнеза детей выявил нарастание частоты многоплодной беременности, снижение частоты экстренных оперативных вмешательств в родах, увеличение доли новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Подтверждена высокая чувствительность и специфичность метода КТ ОГП в диагностике тяжести течения БЛД. Тяжесть структурных изменений легких при БЛД максимально выражена в первом полугодии жизни, снижается по мере роста ребенка, но к 3 –м годам полного регресса этих изменений не происходит. В настоящее время преобладает среднетяжелое течение БЛД, характерное как для классической, так и для новой формы заболевания. В среднем, классическая форма БЛД имеет более тяжелое течение, чем новая форма заболевания. Доказано, что, на тяжесть течения данного заболевания оказывают влияние те же факторы, которые способствуют формированию БЛД, а именно: гестационный возраст, масса тела при рождении, некоторые коморбидные состояния. Наиболее тяжелое течение ожидается у детей с гестационным возрастом менее 28 недель, массой тела при рождении менее 1000г, при сочетании БЛД с ОАП, ВЖК, при осложнении БЛД вторичной легочной гипертензией, при снижении физического развития ниже 3 перцентиля. Более половины детей, перенесших БЛД, формируют рецидивирующие или

хронические бронхолегочные заболевания, 48,8% имеют после 3-х лет инвалидность, как правило, в связи с сопутствующими последствиями перинатального поражения ЦНС. Физическое развитие ниже среднего обнаружено у 27,7%, детей, перенесших БЛД, сниженное питание более, чем у половины детей.

Полученные результаты микробиологических исследований назофарингеальных мазков и аспирата трахеального содержимого дают основания для проведения иммунизации против респираторных патогенов. Введение паливизумаба в осенне-зимний сезон уменьшает число острых респираторных заболеваний у детей с БЛД, число госпитализаций по поводу РСВ-обусловленных обострений данного заболевания. Вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b безопасна для детей с БЛД, сочетается с отсутствием пневмоний и отитов в течение более 2-х лет после вакцинации. Впервые изучен серологический статус детей с БЛД: дети с БЛД до вакцинации не имеют защитного титра против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b. У детей с БЛД, независимо от гестационного возраста и массы тела при рождении, вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b приводит к повышению концентрации антител к этим патогенам до уровней, превышающих защитный.

Наши исследования позволили сформулировать рекомендации по вакцинации для детей с БЛД, первой из которых является рекомендация вакцинировать этих детей как можно раньше, при условии стабилизации состояния ребенка. Через 3 года после вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b были опрошены родители детей с БЛД и родители недоношенных детей без БЛД. Не было различий в частоте ОРИ между вакцинированными детьми с БЛД и без БЛД, чаще болеют дети, посещающие детские учреждения. Частота обострений БЛД у вакцинированных детей по результатам анкетного опроса родителей была реже

в 1,5 раза, чем у детей с данным заболеванием, не получивших вакцинопрофилактику.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что, в связи с доказанной безопасностью, а также клинической и иммунологической эффективностью, вакцинация против пневмотропных инфекций может быть рекомендована для недоношенных детей с БЛД, в том числе в качестве первой. Наши наблюдения доказали целесообразность пассивной иммунизации детей с БЛД против тяжелого течения РСВИ на первом и втором годах жизни препаратом паливизумаб в эпидсезон высокой респираторной заболеваемости. Положительный эффект паливизумаба заключается в отсутствии или более легком течении ОРВИ в период иммунизации (в течение 3-5 месяцев) и в уменьшении частоты госпитализаций по поводу РСВ-обусловленных обострений БЛД.

Продолжение наших исследований мы видим, прежде всего, в создании общероссийских регистров детей с БЛД с тем, чтобы, в конечном итоге, были возможны когортные исследования в других направлениях изучения данной проблемы, таких как терапевтические и реабилитационные протоколы, а также в широком внедрении методов пассивной и активной иммунизации против респираторных патогенов в протоколы ведения пациентов с БЛД в возможно более ранние сроки.

## **ВЫВОДЫ.**

1. Начиная с 2012 г., в федеральный центр по сравнению с периодом 2006-2011 гг., госпитализируется больше детей с гестационным возрастом менее 28 недель и с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (54,3% и 75,8% соответственно), преобладающей является новая форма заболевания (62,5%) и среднетяжелое течение болезни (55,2%), характерное как для новой, так и для классической формы, что, вероятно, является отражением современных особенностей течения БЛД.
2. Тяжелое течение БЛД отмечается у детей, родившихся ранее 28 недели гестации с массой тела менее 1000 г и внутрижелудочковым кровоизлиянием в анамнезе, у трети этих пациентов отмечается осложнение в виде вторичной легочной гипертензии. Данные показатели являются факторами риска хронизации бронхолегочного процесса в исходе БЛД.
3. Динамика выраженности структурных изменений в легких, выявляемая методом КТ органов грудной полости и оцененная в баллах, свидетельствует об их регрессе по мере роста ребенка. Регресс новой формы идет более быстрыми темпами, начиная со второго полугодия жизни, регресс классической формы отмечается только на третьем году жизни. Полного разрешения структурных изменений в легочной ткани, в том числе и у пациентов с клиническим выздоровлением, к трем годам жизни не достигается.
4. Больше половины детей с БЛД (60,5%) формируют к 3-м годам рецидивирующие и хронические болезни органов дыхания: рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом или хронический бронхит (44,7%), локальный пневмофиброз (13,5%), реже - другую хроническую бронхолегочную патологию. Частота клинического выздоровления или формирования хронической бронхолегочной

патологии не зависит от формы БЛД, но зависит от тяжести ее течения. Клиническое выздоровление к 3-м годам наступает у 39,5% пациентов с БЛД, имевших легкое или среднетяжелое течение заболевания. Частота формирования бронхиальной астмы у пациентов с БЛД к 3-м годам жизни не превышает популяционную (2,3%), с тенденцией к ранней манифестации.

5. По результатам анкетного опроса родителей пациентов, перенесших БЛД, показано, что 48,9% этих детей в возрасте старше 3-х лет являются инвалидами. Инвалидность, обусловленная собственно последствиями перенесенной БЛД, отмечается у 15,6%, в остальных случаях инвалидизирующими являются коморбидные состояния (детский церебральный паралич, эпилепсия, задержка психомоторного и речевого развития, патология зрительного анализатора). Тяжелое отставание (ниже 3 перцентиля) в физическом развитии выявлено только у детей-инвалидов (11,8%).
6. В назофарингеальных мазках детей с БЛД вне обострения в эпидемические сезоны респираторной заболеваемости с высокой частотой выявляются как вирусные, так и бактериальные возбудители респираторного спектра: в 36,4% и 59% случаев соответственно. Наиболее часто обнаруживается *Staphylococcus aureus* (61,4%), реже *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* - в 11,4% и 9,8 % случаев соответственно. У детей с БЛД, госпитализированных с обострением заболевания, при исследовании назофарингеальных мазков и аспирата трахеального содержимого наиболее часто выявляется *Staphylococcus aureus* (53,2% и 31,2% случаев соответственно), *Streptococcus pneumoniae* (10,8% и 9,8% соответственно), *Haemophilus influenzae* (7,5 % и 13,1% случаев соответственно), *Klebsiella pneumoniae* (9,2% и 19,7% случаев соответственно), что подтверждает высокую

актуальность вакцинации детей с БЛД против респираторных возбудителей.

7. РСВ обнаружен у 4,5% детей с БЛД, обследованных амбулаторно вне обострения заболевания, среди госпитализированных детей с БЛД РСВ обнаруживался у 4,7% в 2006-2011гг. и у 1,9% у госпитализированных в 2012-2016гг. Пассивная иммунизация специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВИ показала свою безопасность и эффективность у детей с бронхолегочной дисплазией первых 2х лет жизни, что выразилось в отсутствии эпизодов РСВИ и обострений БЛД на ее фоне у иммунизированных больных, получивших от 3 до 5 введений антител в течение эпидемических сезонов респираторной заболеваемости.
8. Вакцинация детей с БЛД против респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b) вне обострения заболевания показала свою безопасность (отсутствие серьезных нежелательных явлений у иммунизированных детей как непосредственно после вакцинации, так и через 1 месяц после нее) и эффективность (в течение 1-6 месяцев после вакцинации не зарегистрировано случаев обострения БЛД или другой патологии и присоединения острых интеркуррентных заболеваний), при этом содержание антител против указанных патогенов у недоношенных пациентов достигает защитного уровня.
9. В настоящее время особенностями вакцинации детей с БЛД, по сравнению с вакцинацией недоношенных детей без БЛД, являются: более позднее начало вакцинации (в  $22,2 \pm 1,5$  мес против  $14,1 \pm 0,8$  мес), более широкий охват вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b (55% против 33%), использование вакцинации против пневмотропных инфекций в качестве первой у 70% пациентов. Для недоношенных детей с БЛД и без БЛД обнаружена

зависимость возраста начала вакцинации от гестационного возраста при рождении: наиболее поздно (в  $24,0 \pm 1,7$  мес) начинают вакцинироваться дети, родившиеся до 28 недель гестации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

- 1.** Детям с БЛД до 2-х летнего возраста, в том числе недоношенным детям, в респираторно значимый эпидемический сезон, помимо пассивной иммунизации специфическими моноклональными антителами против тяжелого течения РСВ-инфекции, проводимой согласно современным клиническим рекомендациям, показана вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, в том числе в качестве первой вакцинации, предпочтительно на первом году жизни (в I полугодии, начиная с 2 месяцев постконцептуального возраста). Вакцинация проводится вне обострения БЛД.
- 2.** Целесообразен индивидуальный график вакцинации больного с БЛД, в составлении которого должны участвовать: педиатр, пульмонолог, вакцинолог и невролог. Дети с БЛД с частыми обострениями и тяжелыми коморбидными состояниями, прежде всего с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, имеют высокий риск обострения основного заболевания на фоне ОРИ, поэтому подлежат иммунизации в приоритетном порядке.
- 3.** Физическое развитие детей с БЛД должно мониторироваться регулярно с учетом постконцептуального возраста и сопровождаться коррекцией питания.
- 4.** Разработанная электронная карта больного с БЛД может быть рекомендована для создания базы данных пациентов с БЛД отдельных лечебных учреждений и объединенной Всероссийской базы данных, как инструмента для продолжения когортных исследований по проблеме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Н. П., Т. И. Петрова, Е. В. Маркелова, А. А. Рыжов, И. В. Лукачев, А. В. Краковская, О. О. Магаршак, М. П. Костинов, О. И. Голубцова, С. Н. Бенисова, А. Л. Сизоненко, А. М. Поддубикова. Вакцинация детей с бронхолегочными заболеваниями. В кн. М. П. Костинов (ред.). Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М., 2013, с. 199-205
2. Антонов А. Г., Борисевич О. А., Буркова А. С., Ионов О. В., Крючко Д. С., Ленюшкина А. А., Рындин А. Ю., Филиппов О. С., Чумакова О. В., Терехова Ю. Е. Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении». Под ред. д. м. н., профессора Дегтярева Д. Н. Москва. 2011. 72 с.
3. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Широкова В.И. (Ред.) Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо. М.;2012; 5с.
4. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). Москва: Союз педиатров России. 2009. С. 342-347.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Бакрадзе М.Д., Дегтярева Е.А., Огородова Л.М., Gooch K.L., Гудков К.М., Notario G., Khong H., Buesch K, Таточенко В.К. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России. Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (6): 61–66
6. Баранов А. А., Давыдова И. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты

- четырёх эпидемических сезонов. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 48-53.
7. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Давыдова И. В. (Ред.). Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. М. Педиатр 2013, 176 с.
  8. Басаргина Е. Ю. Современные методы клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Автореферат канд. дисс. М, 2016, 24 с.
  9. Белецкая О. А., Горбатов Ю. Н., Шмаков А. Н., Ишалина Н. Ю., Ивлева Т. Ю., Кухтинова Н. В. Эффективность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у детей г. Новосибирска из групп риска. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(2): 123-126
  10. Беляева И. А., Давыдова И. В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. –Т. 4. -№ 5. –с. 5-9.
  11. Бенисова С. Н., Руденко Н. В., Шегеда М. Г., Блохина Н. П., Стопина М. П. Сравнительный анализ развития детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни в Приморском крае// Современные проблемы науки и образования. -2013. -№5.
  12. Бойцова Е. В., Богданова А. В., Овсянников Д. Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013; 5 (1): 5-11.
  13. Бойцова Е. В., Запелалова Е. Ю., Кирбятъева М. А. и др. Облитерирующий бронхиолит, как исход БЛД. Сб. научных трудов Областной детской больницы: Клинико-диагностические и организационные проблемы. Под ред. В. И. Пурия. СПб., 2012. С. 123-129.

14. Виноградова И. В. Новые подходы к диагностике и лечению кардиореспираторной патологии у глубоко недоношенных детей. Автореф. канд дисс. М. 2015, 46 с.
15. ВОЗ, ЮНИСЕФ, Всемирный Банк. Положение в мире относительно вакцин и иммунизации. Третье издание. Женева: ВОЗ.2009.
16. Волков И. К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006, № 2 (21), с. 2-5
17. Володин Н. Н.(Ред.). Бронхолегочная дисплазия. Учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава, 2010.
18. Володин Н. Н., Байбарина Е. Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. Москва. 2010. 34 с.
19. Гайворонская А. Г., Намазова-Баранова Л. С., Галицкая М. Г. и др. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. Педиатрическая фармакология. 2012; 2(9): 10-14.
20. Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2013 Безопасность вакцинации доказана научно: опыт федерального научно-практического центра иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья. Фарматека 2013 №11 (264) с. 29-32
21. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дисс. ... док. Мед. Наук. М. 2010. 48 с.
22. Давыдова И. В., Аникин А. В., Кустова О. В. И др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 514-518. doi: 10.15690/vsp.V14.i4.1392.

23. Давыдова И. В., Мигали А. В., Акоев Ю. С. и др. Возможность благоприятного исхода бронхолегочной дисплазии у ребенка с тяжелым течением заболевания. Справочник педиатра. 2011;4: 33-39.
24. Давыдова И. В., Намазова-Баранова Л. С., Яцык Г.В. и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 34-40
25. Давыдова И. В., Турти Т. В., Намазова-Баранова Л. С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов // Педиатрическая фармакология. -2012. –Т. 9. -№ 6. –С. 48-52.
26. Давыдова И.В., Цыгина Е.Н., Кустова О.В. и др. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией // Российский педиатрический журнал. – 2008. -№3. –с. 4-6.
27. Давыдова И. В., Яцык Г. В., Бершова Т. В. и др. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей. Пульмонология . 2009; 4: 80-84.
28. Данилко К. В. Роль генов белков сурфактанта, цитокиновой сети и ренин-ангиотензиновой системы в формировании дыхательных расстройств у новорожденных. Автореферат дисс канд. Биол. Наук. Уфа, 2007, 25с.
29. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцев Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики//Педиатрия.-2013.- № 5.- С.32-39.
30. Евсикова Н. П. Анализ факторов, определяющих исходы при тяжелой бронхолегочной дисплазии у детей различного гестационного возраста. Автореферат канд. Диссертации, М, 2008.-27с.

- 31.**Ермолина Ю. В. Особенности структурных и функциональных изменений головного мозга у детей со спастическими формами церебрального паралича. Автореф. канд. дисс. М, 2016, 24.
- 32.**Жданович Е. А., Фурман Е. Г., Бронникова М. Э., Каленова С. А. Клинико-anamнестические и иммунологические особенности недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Медицинский совет 2017; №1: 29-33.
- 33.**Запевалова Е. Ю., Ключина Ю. Б., Бойцова Е. В., Сперанская А. А. Течение бронхолегочной дисплазии и ее исходы: нужно ли менять критерии диагностики? Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского 2017; 96(2):8-13.
- 34.**Игнатъева В. И., Авксентьева М. В., Реброва О. Ю., и др. Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013 гг. в Москве // Педиатрическая фармакология . -2013. –Т. 10. -№6. –С. 17-26
- 35.**Инструкция по применению лекарственного препарата для медикаментозного применения Синфлорикс/Synflorix (Вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная , конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячным и дифтерийным анатоксином, адсорбированная). Регистрационный номер: ЛС -001412. М. 2012
- 36.**Кешишян Е. С. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: 15 лет мирового опыта // Педиатрическая фармакология. -2013. –Т. 10. -№4. –С. 6-14
- 37.**Костинов М. П. (Ред.). Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.: 4Мпресс, 2013, 432 с.
- 38.**Костинов М. П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М., 2007. 182 с.

- 39.Левадная А. В. Совершенствование методов профилактики и патогенетической терапии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Автореф. дисс. Канд. Мед. Наук. М. – 2012, 25 с.
- 40.Лукачев И. В. Специфический IgG-, IgE - ответ и течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратами «Pneumo 23»и «АСТ-НІВ»: Автореф. дис....канд. мед. Наук. М., 2004. 23с.
- 41.Майданник В. Г., Емчинская Е. А. Лекции для врачей общей практики. Практическая медицина. Октябрь 18, 2013.
- 42.Маянский Н. А. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 2(6): 6-10.
- 43.Мерзлова Н. Б., Курносков Ю. В., Винокурова Л. Н., Батурич В. И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Фундаментальные исследования. 2013; 3 (1): 121-125.
- 44.Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Торшхоева Р.М., Куличенко Т.В., Томилова А.Ю., Алексеева А.А., Турти Т.В.. ПАЛИВИЗУМАБ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АСТМЫ.Педиатрическая фармакология, 2011, 8 (3),24-30.
- 45.Намазова-Баранова Л. С., Давыдова И. В., Турти Т. В. Принципы пассивной иммунизации паливизумабом детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции //Фарматека для практикующих врачей. -2013. - №1. –С. 51-55.
- 46.Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. 2010. 48 с.
- 47.Овсянников Д. Ю., Комлева Н. А., Оболадзе Т. Б., Маркарян О. В., Кузьменко Л. Г. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. –Т. 3. -№ 1. –С. 12-20.

48. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Дегтярева Л. А. и др. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. -2007. –Т. 86. -№4. –С. 35-42.
49. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Дегтярева Е. А.. Бронхолегочная дисплазия у детей. HTML 27. 10. 2014 [19:26:26]
50. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. Под ред. профессора Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. 152 с
51. Павлинова Е. Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии// Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. –Т. 3. - №5. –с. 14-19.
52. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д., Куличенко Т.В. Диагностика и лечение острого бронхолита у детей// Вопросы диагностики в педиатрии. 2011.№3.С.1,5-11.
53. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов по проблеме «Бремя пневмококковых заболеваний в России». Москва. 03.02.2009. Вопр. совр. педиатрии. 2009;8(2):104-108.
54. Российское респираторное общество. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: 2009. 18 с.
55. Российское Респираторное Общество. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа. Москва, 2012. 80 с.
56. Рудакова А. В., Бабаченко И. В., Ровный В. Б., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(4):142-147. DOI:10.15690/vsp.v11i4.374

57. Рыжов А.А., Костинов М.П., Волков И.К., Катосова Л.К. Применение вакцины «Пневмо-23» при хронических обструктивных бронхолегочных заболеваниях у детей. Медицинская иммунология, 2002; 4 (2) с.254.
58. Рындин А. Ю., Антонов А. Г. Патент RU 2416388 С1 «Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении». Бюлл. № 11. Дата публикации: 20. 04. 2011.
59. Сенаторова А. С., Логвинова О. Л., Черненко Л. Н., Муратов Г. Р. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе. ж. «Здоровье ребенка». 2011; 3 (30):
60. Сергеева О. В. Стратификация риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Медицинские Интернет – конференции. ID: 2012-11-376-A- 1774, оригинальная статья.
61. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией. Москва, 2014, 28 с.
62. Таточенко В. К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4):30-37.
63. Турти Т. В., Семикина Е. Л., Намазова Л. С. Особенности экспрессии цитокиновых рецепторов на мембране лимфоцитов у новорожденных детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(1): 5-23.
64. Цыгина Е.Н., Давыдова И.В., Кустова О.В. Рентгенологические критерии бронхолегочной дисплазии. Росс.педиатрич.журн. 2008;4:66-68.
65. Яцык Г. В., Давыдова И. В., Кустова О. В. Патент на изобретение № 0240166. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10. 10. 2010 г.
66. Abele-Horn M., Gezel-Boroviczeny O., Uhlig T., Zimmermann A., Peters J., Scholz M. Ureaplasma urealyticum colonization and bronchopulmonary

- dysplasia: a comparative prospective multicentre study . Eur J Pediatr. 1998; 157(12): 1004-1011.
- 67.**Aukland S. M., Halvorsen T., Fosse K.R. et al. High –resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. Am J Roentgenol. 2006; 187: 1012-1018.
- 68.**Australian Government Department of Health and Ageing (2013) The Australian immunization handbook.Bronchopulmonary dysplasia (BPD) in neonates. Neonatal ehandbook.
- 69.**Bassier D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. N Engl J Med 2015; 373: 1497.
- 70.**Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. Human Vaccines. 2010; 6(6): 494-505.
- 71.**Beauport L, Schneider J, Faouzi M, Hagmann P, Huppi P.S, Tolsa J-F, Truttmann A.C, and Fumeaux C.J.F. Impact of Early Nutritional Intake on Preterm Brain: A Magnetic Resonance Imaging Study. J Pediatrics February 2017; 181 (2):29-36.
- 72.**Ben-Shimol Sh., Givon-Lavi N., Greenberg D., and dagan R. Cocontribution of Rotavirus and Pneumococcal Conjugate Vaccines to the Reduction of Pediatric Hospital Visits in Young Children. J Pediatric March 2017; 182 (3): 253-259.
- 73.**Bhandari A. and Bhandari V. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update. Indian J Pediatr 2007; 74(1): 73-77.
- 74.**Bonhoeffer J., Slegrist C.-A., Heath P. T. Immunisation of premature infants. Arch Dis Child. 2006; 9: 929-935.
- 75.**Boukhvalova M. S., Prince G. A., Soroush L., et al. The TLR4 agonist, monophosphoryl lipid A, attenuates the cytokine storm associated with respiratory syncytial virus vaccine-enhanced disease // Vaccine. -2006. –V. 24. –N 23. – P. 5027-5035.

- 76.** Brossard –Racine M., Poretti A., Murnick J., Bouyssi-Kobar M., Mc Carter R., du Plessis A.J., and Limperopoulos C. Cerebellar Microstructural Organization is Altered by Complications of Premature Birth: A Case-Control Study. *J Pediatr* March 2017; 182 (3): 28-33.
- 77.** Bryant K.A., Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV 13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. May 2010; 125(5): 866-875. doi: 10.1542/peds.2009-1405.
- 78.** Bryant K.A., Marshall G.S., Marchant C.D., Pavia-Ruiz N., Nolan T., Rinderknecht S., Blatter M., Aris E., Lestrade P., Boutriau D., Friedland L.R., Miller J.M. Immunogenicity and safety of H influenza type b-N meningitidis C/Y conjugate vaccine in infants. *Pediatrics*. 2011 Jun; 127(6): e1375-85. doi: 10.1542/peds.2009-2992. Epub 2011 May 29.
- 79.** Caserta M. T., Yang H., Gill St. R., Holden- Wiltse J., and Pryhuber G. Viral Respiratory Infections in Preterm Infants during and after Hospitalization. *J Pediatr* March 2017; 182 (3): 53-58.
- 80.** Caputo S., Furgolo G., et al. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil // *J. Cardiovasc. Med.* – 2010. – V. 11. – N 9. – P. 704-706.
- 81.** Chan K.N., Noble-Jamieson C.M., Elliman A. et al. Lung function in children of low birthweight. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1284-1293.
- 82.** Checchina PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, Welliver RC Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011-09; 12 (5): 580-588.
- 83.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.

- 84.** Cochrane Library. Cochrane Neonatal Group. 23 January 2017. DOI: 10.1002/14651858. CD003059. Pub3.
- 85.** Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. Inhaled Nitric Oxide Therapy for Premature Infants. NIH Consens State Sci Statements. 2010 Oct 29; 27 (5):
- 86.** D-Angio CT, Heyne RJ, Duara Sh, Holmes LC, O-Shea TM, Wang H, Wang D, Sanchez PJ, Welliver RC, Ryan RM, Schnabel KC. and Hall CB. For the premature infant vaccine collaborative. Immunogenicity of Trivalent Influenza Vaccine in Extremely-Low-Birth-Weight, Premature versus Term Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):570-574. doi: 10.1097/INF0b013e31820ctfdf.
- 87.** D-Angio C. T., Maniscalco W. M., Pichichero M.E. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus. Haemophilus influenza, and polio immunizations // *Pediatrics.* 1995; 96 (1 Pt. 1):18-22.
- 88.** D-Angio C.T., Heyne R.J., Shea M. et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very –low-birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(7): 1-7.
- 89.** Dasgupta C, Sakurai R, Wang Y, et al. Hyperoxia-induced neonatal rat lung injury involves activation of TGF – {beta} and Wnt signaling and is protected by rosiglitazone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009 Jun; 296 (6): L1031- L1041. [PMC free article] [PubMed]
- 90.** De Paepe ME, Greco D, Mao Q. Angiogenesis –related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs. *Exp Lung Res.* 2010 Sep; 36 (7): 399-410. [PubMed]
- 91.** De Vincenzo J. P. , Ambrose Ch. S., Makari D. and Weiner B. Evaluation of recent New Vaccine Surveillance Network data regarding respiratory syncytial virus hospitalization rates in US preterm infants. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2016; 12 (4): 971-975.

92. Doyle L. W. Respiratory function at age 8-9 years in extremely-low birthweight/ very preterm children in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 118: 108-113.
93. Doyle L.W., Faber B., Callanan c. et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118: 108-113.
94. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009 Apr-Jun; 14(2): 75-85.
95. Engle W. A. Committee on Fetus and Newborn: Surfactant Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics.* 2008; 121: 419-432.
96. Esposito S., Fumagalli M., Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines.* 2012; 11(10):1199-1209
97. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al, NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // *Am J Obstet Gynecol.* -2007. -V. 196. -N. 147. - e 1-8.
98. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13(1):59.
99. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 may 27; 362 (21): 1970-1979. [PMC free article] [ PubMed]
100. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):288.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.008. Epub 2014 May

- 101.** Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents ( sFlt-1, PLGF, and sEndoglin ) in preeclampsia – a step forward but not the definitive answer. *Jornal of Reproductive Immunology*. 2009; 82: 106-111. Describes the mechanisms by which preeclampsia contributes to impaired angiogenesis in BPD. [PubMed]
- 102.** Frank D. B, Crystal M. A, Morales D. L. S, Gerald K, Hanna B. D, Mallory G. B, Rossano J. W. Trends in Pediatric Pulmonary Hypertension-Related Hospitalizations in the United States from 2000-2009. *Pulm Circ*. 2015 Jun;5(2):339-48. doi: 10.1086/681226.
- 103.** Frenck R. Jr, Thompson A, Yeh S.H, London A, Sidhu M. S, Patterson S, Gruber W.C, Emini E.A, Scott D.A, Gurtman A; the 3011 Study Group. Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Previously Immunized With 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. December 2011; 30(12): 1086-1091. doi: 10. 1097/INF. Obo13e3182372c6a. Drug and Vaccine Phase II-IY Reports.
- 104.** Furck A.K., Richter J.W., Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol*. 2010; 30(2): 118-121.
- 105.** Gien J., and Kinsella J P. Pathogenesis and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia // *Curr Opin Pediatr*. –Jun 2011. –V. 23. –N 3. –P. 305-313.
- 106.** Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008; 76 (6): 437- 445.
- 107.** Greenough A., Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur Respir Mon*. 2006; 37: 217-233.
- 108.** Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO,ECMO// *Ped.Resp.Rev*.2009.P.1(10),26-28.

109. Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, et al. Association Between Hospitalization With Community-Acquired Laboratory-Confirmed Influenza Pneumonia and Prior Receipt of Influenza Vaccination. *JAMA* 2015; 314: 1488.
110. Guellec I, Marret St, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze J-Ch, Fresson J, Flamant C, Charkaluk M-L, Arnaud C, and Ancel P-Y. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J of Pediatrics*. 2015; 167 (5): 975-981.
111. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016. Apr 7;374(14):1311-20. doi: 10.1056/NEJMoa1516783. Epub 2016 Feb 4.
112. Hacking D.F., Davis R. G., Wong E., Wheeler K., McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunization in preterm infants. *J Paediatr. Child Health*. 2010; 46(12): 742-748.
113. Halliday H. L., Ehrenkranz R. A., Doyle L. W. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. CD001145.
114. Hannam K, McNamee R, Baker P, Sibley C, Agius R. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand J Work Environ Health*. 2014 Sep;40(5):518-30. doi: 10.5271/sjweh.3423. Epub 2014 Mar 19.
115. Hansen AR, Barnes CM, Folkman J, et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2010 Apr; 156 (4): 532-536. Epub 2009 Dec 14. (Describes the importance of Preeclampsia alone independent of prematurity as a risk factor for BPD.)[PubMed]
116. Hayes D. Jr., Meadows J. T. Jr., Murphy B. S., Feola D.J., Shook L. A., and Ballard H. O. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary

- dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J.* 2011; 20 (2): 128-133.
117. Heath P. T., Booy R., McVernon J. et al. Hib vaccination in infants born prematurely // *Arch Dis Child.* 2003 Mar; 88 (3): 206 – 210.
  118. Henderson—Smart D. J., Steer P. A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. CD000273.
  119. Horbar J. D., Soll R. F., Edwards W. H. The Vermont Oxford Network: a community of practice. *Clin. Perinatol* 2010; 37: 29-47.
  120. Hyvarinen M.K. Lung function and bronchial hyperresponsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paed.* 2007; 96: 1464-1469.
  121. Ichiba H, Saito M, Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor-beta 1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2009; 96 (3): 156-161. [PubMed]
  122. Irusen EM, ed. *Lung Diseases-Selected State of the Art Reviews.* 690 p. ISBN 978-953-51-0180-2. Published online 02, March, 2012:463-484.
  123. Jefferies A.L; Canadian Paediatric Society. Going home: Facilitating discharge of the preterm infant// *Paediatr Child Health* 2014; 19(1): 31-36.
  124. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1723-1729.
  125. Jonusas, S.F., Maubett, D.A., Satragno, D., Cattaino, A., Alonso, M.M., Rubio, C., Nieto, R. Recommendations for palivizumab use. Update 2015 *Archivos Argentinos de Pediatría.* (Archivos Argentinos de Pediatría, February 2016, 114(1):84-88)
  126. Jordan B. K., Schilling D., and McEvoy C. T. Pulmonary Function at Hospital Discharge in Preterm Infants Randomized to a Single Rescue Course of Antenatal Steroids. *J Pediatr* Feb 2017; 181 (2): 62-66.

127. Kajantie E., Strang-Karisson S., Hovi p., et al. Adults Born at Very Low Birth Weight Exercise Less than Their Peers Born at Term// J Pediatr. – October 2010. –V. 157. –N 4. –P. 610-616.
128. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2008 Aug; 10: 305-312. [PubMed]
129. Klein N.P/, Gans H.A., Sung P. et al. Preterm infants T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect. Dis.* 2010; 201 (2):214-222.
130. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol .* 2008; 28: S21-S27. [PubMed]
131. Kribs A. et al. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data. *Clin Paediatr.* 2010; 222: 13-17.
132. Kristensen K., Gyhrs A., Lausen B. et al. Antibody response to Haemophilus influenza type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15 (6): 525-529.
133. Kuhle St., Maguire B., Ata N., MacInnis N. and Dodds L. Birth Weight for Gestational Age, Anthropometric Measures, and Cardiovascular Disease Markers in Children. *J Pediatr* March 2017; 182: 99-106.
134. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants // *J Pediatr.* – Apr 2010. – V. 156. – N 4. –P. 537-541.
135. Lanari M., Giovannini M., Giuffre L, et al. Investigators RADAR Study Group. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity // *Pediatr Pulmonol.* – 2002. –V. 33. –P. 458-465.
136. Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996; 128: 654-659

137. Lister P, Iles R, Shaw BNJ, et al. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan; 20 (1) CD 002311. [PubMed]
138. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers.* 2010 Jan 1; 29 (1): 1-9. [PubMed]
139. Martinon-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omenaca F, Iturbe EB, Gamero DB, Concheiro –Guisan A, Gimenez-Sanchez F, Szenborn L, Giardina PC, Patterson S, Gruber WC, Scott DA. and Gurtman A. 13- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine ( PCV13) in Preterm Versus Term Infants// *April 2015; V 135 (4): e 1-14.*
140. McLeod A., Ross P., Mitchell S. et al. Respiratory health in a total very low birthweight. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 188-194.
141. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010 Jul 31; 376 (9738): 346-54. [PubMed]
142. Moss S.J., Fenton A.C., Toomey J.A., Grainger A.J., Smith J., Gennery A.R. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2,3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(11):1810-1816 pmid:20861323.
143. Mourani P.M., Sontag M.K., Ivy D.D., Abman S.H. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 2009 Mar;154(3):379-84, 384.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.09.021. Epub 2008 Oct 31
144. Mullooly J. P., Schuler R., Mesa J. et al. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants. *Vaccine.* 2011; 29 (44):611-7617.

145. Nobile S., Noviello C., Cobellis G. and Carnielli V.P. Are Infants with Bronchopulmonary Dysplasia Prone to Gastroesophageal Reflux? A Prospective Observational Study with Esophageal pH-Impedance Monitoring. *J Pediatr* 2015; 167: 279-285.
146. O'Connor AR, Spencer R, Birch EE. Predicting long-term visual outcome in children with birth weight under 1001 g. *J AAPOS*. 2007 Dec; 11 (6): 541- 5.
147. Okoko BJ, Wesumperuma LH, Hart AC. Materno-foetal transfer of H. influenza and pneumococcal antibodies is influenced by prematurity and low birth weight: implications for conjugate vaccine trials. *Vaccine*. 2001; 20(5-6):647-650
148. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Garcia-Corbeira P., Boceta R. et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis – hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenza type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 16 (6): e1292-1298.
149. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Garcia- Corbeira P. et al. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hapatitis B-inactivated polio virus/ Haemophilus influenza type b vaccine. *Pediatrics*. 2007; 119 (1): e179-185.
150. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Boceta R. et al. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep; 26 (9): e824-829.
151. Omenaca F., Merino J.M., Tejedor J.C. et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011; 128(2): e290-298.

- 152.** Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, et al. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2009 Jan; 154 (1): 39-43. [PubMed]
- 153.** Pedraz C., Carbonell- Estrany X., Figueras-Aloy J., et al. Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalisations in premature infants // *Pediatr Infect Dis J.* -2003. –V. 22. –N 9. –P. 823-827.
- 154.** PLoS One. 2017;12(8):e 0183191.
- 155.** Rossi G. A., Medici M. C., Arcangeletti M. C., et al. Osservatorio RSV Study Group. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics // *Eur J Pediatr.* – 2007. – V. 166. – P. 1267-1272.
- 156.** Ruckinger S., van der Linden M., von Kriest R. et al. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases.* 2010; 10:12. Doi: 10.1186/1471-2334-10-12.
- 157.** 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
- 158.** Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity // *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2112-21.
- 159.** Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-Term effects of Caffeine therapy for apnea of prematurity // *N Engl J Med* – 2007. –V. 357. –N19. – P.1893-1902.
- 160.** Schmidt B, Roberts R.S, Davis P.G, Doyle L.W, Asztalos E. V, Opie G, Bairam A, Solimano A, Amon Sh. and Sauve R.S. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatrics.* Nov 2015; 167 (5): 982-986.

- 161.** Shankaran S, McDonald S. A, Laptook A. R, Hintz S.R, Barnes P. D, Das A, Pappas A , and Higgins R.D, on behalf of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2015;167(5):987-993.
- 162.** Short E. J., Klein N. K., Lewis B. A., et al. Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight. 8-Year-Old Outcome. *Pediatrics*. 5 Nov. 2003; 112 (5): e 359-366.
- 163.** Silva D. M. G, Nardiello C, Pozarska A, Morty R.E. Recent advances in the mechanisms of lung alveolarization and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *American J of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 December 2015; 309 (11): L 1239-L 1272 DOI:10.1152/ajplung.00268.2015.
- 164.** Smolarova S, Kocvarova L, Matasova K, Zibolen M, Calkovska A. Impact of Updated European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome on Clinical Outcome of Preterm Infants. *Advances in Experimental Medicine and Biology (Series).Respiratory Infections (Chapter)*. 14 October 2014; 835: 61-66.
- 165.** Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story.*Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11: 354-362. [PubMed]
- 166.** Spencer R. Long-term visual outcomes in extremely low-birth-weight children (an American ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006 Dec; 104: 493-516.
- 167.** Stewart A., Brion L. P. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. CD001453.

- 168.** Stewart A., Brion L.P., Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with ( or developing ) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. CD001817.
- 169.** Stocker T. Pathologic features of long-standing “healed” bronchopulmonary dysplasia: A study of 28-to 40- month-old infants. *Human Pathology* September 1986; 17 (9): 943-961.
- 170.** Szynczewska E., Chiebna-Sokol D. Immunogenicity and safety of heptavalent conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae* in pre-term polish infants. *Vaccine*. 2011; 29: 7107-7113.
- 171.** Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq 2$  years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study *Clin Epidemiol*. 2010 Oct 21;2:221-7. doi: 10.2147/CLEP.S12279.
- 172.** Thompson W. W., Shay D. K., Weintraub E., et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States// *JAMA*. – 2003. – V. 289. –P. 179-186.
- 173.** Tsao P-N, Wei Sh –Ch, Chou H-Ch, Su Yi-N, Chen Ch-Yi, Hsieh F-J, Hsieh Wu-Sh. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 461-465.
- 174.** Turti T. V., Baibarina E. N., Degtiareva E. A., Keshishyan E.S., Lobzin Y.V., Namazova-Baranova L.S.. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Research Notes*. 2012; 5: 484.
- 175.** Urlichs F. Bronchopulmonale Dysplasie und Langzeitfolgen. *Der Pneumologe*. February 2016; 13 (1): 51-57. Doi:10. 1007/ s 10405-015-0029-7.
- 176.** Van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R.M., et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Hum Vaccin*. 2011; 87(2):67-72

- 177.** Van der Meer P, Blackwell TS, Lawrence S, et al. Fibroblast Growth Factor -10 Expression through Inhibition of Sp1 –Mediated NF-kB Activation Limits Airway Branching. *J Immunol.* 2010 Sep; 185: 4896- 4903. [PMC free article] [ PubMed ]
- 178.** Van Rossen M C, van de Loo M, Laan B J, de Sonnaville E S.V.,et al. Accuracy of the Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in a Referral-Based Health Care System // *J Pediatr.* -2015. –V. 167. –P. 540-544.
- 179.** Vento G, Capoluongo E, Matassa PG, et al. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (5): 723-730. [PubMed]
- 180.** Vohr B., McGowan E., Keszler L., Alksninis B., O'Donnell M., Hawes K., and Tucker R. Impact of a Transition Home Program on Rehospitalization Rates of Preterm Infants. *J Pediatr* Febr 2017; 181 (2): 86- 92.
- 181.** Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely // *Am J Respir Crit Care Med* . -2006. –V. 173. –P. 890-896.
- 182.** Vrijland E. J., Dulvrman L.E. Pulmonary function testing in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir Mon.* 2010; 47: 251-262.
- 183.** Wade K, Pistilli M, Baumritter A, Karp K, Gong A, Kemper A.R, Ying G-Sh, and Quinn G, on behalf of the e-Retinopathy of Prematurity Study Cooperative Group. Safety of retinopathy of Prematurity Examination and Imaging in Premature Infants. *J of Pediatrics.* November 2015; 167 (5): 994-1000.
- 184.** Wagenaar N., Chau V., Groenendaal F., Kersbergen K., Poskitt K. J., Grunau R. E., Synnes A., Duerden E. G., de Vries L. S., Miller St. P., and Benders M. J. N. L. Clinical Risk Factors for Punctate White Matter Lesions

- on Early Magnetic Resonance Imaging in Preterm Newborns. *J Pediatr* March 2017; 182(3): 34-40.
- 185.** Wang, D.Y., Li, A., Paes, B. et al. First versus second year respiratory syncytial virus prophylaxis in chronic lung disease (2005-2015). *European Journal of Pediatrics*. March 2017; 176(3): 413-422.
  - 186.** Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2011 Oct;46(5):419-24. doi: 10.1016/j.jcjo.2011.07.014. Epub 2011 Aug 4.
  - 187.** Welliver R. C., Checchia P. A., Bauman J.H., et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children// *Current Medical Research and Opinion*. -2010. –V. 26. –N 9. –P. 2175-2181.
  - 188.** Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov10; [PubMed]
  - 189.** WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*.2006;95(Suppl 450) : 76-85. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
  - 190.** Wilson T.T., Waters L., Patterson Ch., et al. Neurodevelopmental and Respiratory Follow-up Results at 7 Years for Children From the United Kingdom and Ireland Enrolled in a Randomized Trial of Early and Late Postnatal Corticosteroid Treatment, Systemic and Inhaled (the Open Study of Corticosteroid Treatment) // *Pediatrics*. –June 2006. –V. 117. –N6. –P. 2196-2205.
  - 191.** Wolke D. Personality of adults who were born very preterm. *archdischild*-2014-308007

- 192.** Wong P. M., Lees A. N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2008; 32: 321-328.
- 193.** Wu Shou-Yen, Tessy Joseph, Medha Kamat, Suma Pyati and Tsu-Fuh-Yeh. Postnatal Corticosteroid to Prevent or Treat Chronic Lung Disease in Preterm Infants // *Neonatology Today.* – November 2009. – V. 4. –N11.
- 194.** Wu Shou-Yien, Sachin Gupta, Chung-Ming Chen and Tsu-Fuh Yeh. Bronchopulmonary Dysplasia, in // Dr.Elvisgran Malkolm Irusen (Ed.).*Lung Diseases-Selected State of the Art Reviews*, ISBN:978-953-51-0180-2.690 pages. Published online 02, March,2012.
- 195.** Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, Pyati S, Tsai CH. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study // *Pediatrics.* -May 2008. –V. 121. –N 5. –e1-e9.
- 196.** Zimmerman R.K., Middleton D.B. Vaccines for person at high risk, 2007. *J Fam Pract.* 2007 Feb;56 (2 Suppl Vaccines):S38-46,C4-5.

Приложение 1.

**Электронная карта больного бронхолегочной дисплазией (БЛД).**

Раздел общие сведения	
Врач	
№ амбулаторной карты (а/к)	
Раздел персональные данные	
Информированное согласие	Да-1 <input type="checkbox"/> Нет-2 <input type="checkbox"/>
Дата подписания	
Ф	
И	
О	
Пол	
Дата рождения (г/м/число)	
Национальность	
Код льготы	
СНИЛС	
Документ удостоверяющий право на льготное обеспечение: наименование, номер, серия, дата, кем выдан	
Раздел контактная информация	
Адрес постоянного места жительства	
Регион/город/район	
Населенный пункт	
Улица/дом/корпус/квартира	
Адрес регистрации по месту пребывания	
Регион/город/район	
Населенный пункт	
Улица/дом/корпус/квартира	
Контактный телефон	
e-mail	
Раздел период новорожденности	
Срок гестации	
Масса тела при рождении	
Длина тела при рождении	

Оценка по шкале APGAR		
Реанимационные мероприятия		
Введение сурфактанта		
ИВЛ		
7а длительность		
7б режим		
СРАР		
Кислородная палатка		
Увлажненный кислород До какого возраста сохранялась кислородзависимость		
Пассивная иммунизация против РСВИ	Да-1	Нет-2
Вакцинация	По нац.календарю-1	Индивидуальный-2 (перечислить)
Мед. отвод (если да-указать причину)		
Дата установки диагноза (БЛД)		
Форма (БЛД)/тяжесть (БЛД)		
КТ ОГП/баллы/дата проведения/возраст на момент проведения		
Число ОРВИ на первом году		
Число обострений БЛД		
1 год жизни		
2 год жизни		
3 год жизни		
Терапия		
Будесонид		
Ипратропия бромид + Фенотерол		
Сопутствующая патология		
ЦНС		
ССС		
Органы зрения		
Другие		
Исход к 3 годам	1-клиническое выздоровление	2-формирование рецидивирующей и

		хронической бронхолегочной патологии	
Раздел инвалидность			
Статус (ребенок инвалид)	1-присвоен	2-не присвоен	3-снят
Если снят – причина	Ремиссия болезни-1	Полная функциональная состоятельность- 2	Другая причина-3



	жалобы	эпизоды остановки дыхания-3 свистящее дыхание -4 другие -5
	Как часто болеет ОРИ, пневмонией, отитом, бронхитом	Не болел -1 3 раза /год -2 6 раз/год -3 6 раз/год - 4
	Кислородзависимость	Да -1 Нет – 2 Непостоянно - 3
	Последнее рентгенологическое исследование или КТ ОГП	ФГАУ «НМИЦ ЗД» – дата По м/ж - дата Повышение пневматизации – 1 Признаки гиповентиляции- 2 Деформация легочного рисунка-3 Транспульмональные тяжи -4 Усиление интерстиция – 5 Бронхоэктазы -6 Утолщение стенок бронхов – 7 Плевральные спайки – 8 Тяжесть по КТ ОГП в баллах: 1-5 6-10 11-15
	Наблюдается пульмонологом или педиатром, аллергологом, диагноз.	Проявления аллергии: Пищевая аллергия -1 Атопический дерматит – 2 Конъюнктивит – 3 Обструктивный синдром – 4 Поллиноз – 5 Бр. астма -6
	Как лечится после выписки из стационара, в настоящее время.	Системные стероиды -1 Ипратропия бромид + Фенотерол -2 Микронизированный будесонид- 3
	Проводится ли профилактика респираторных инфекций.	Паливизумаб – 1 - количество введений в сезон Вакцинирован против пневмококка – 2 Вакцинирован против гемофильной п. - 3
	Состояние нервной	Развивается по возрасту-1

системы. Жалобы.	Отстает: Не ходит – 2 Не стоит – 3 Не сидит -4 Не держит голову – 5
Наблюдается невропатологом, диагноз.	ППП ЦНС -1 Гемисиндром-2 ЗПМР-3
Состояние сердечно- сосудистой системы. Жалобы.	Не жалуется -1 Цианоз-2 Одышка-3 Артериальная гипертензия-4
Последняя Эхокардиография, ЭКГ Наблюдается кардиологом, диагноз:	ВПС: ООО-1 ОАП-2 Легочная гипертензия – 3 Легочное сердце-4 Кардиопатия -5 Гипертрофия левого желудочка-6
Наблюдение окулиста, диагноз, состояние зрения в настоящее время.	Ретинопатия недоношенных-1 Лазер – 2 Косоглазие -3 Астигматизм – 4 Подобраны очки – 5
Состояние других органов.	Гепатит -1 Повышение трансаминаз – 2 ГЭР -3 Анемия недоношенных – 4 Дисплазия тазобедренных суставов – 5 Нефрокальциноз – 6 Аномалии мочевой системы – 7 Снижение функции почек -8 Другая патология - 9
Последние анализы.	При госпитализации в ФГАУ «НМИЦЗД» -1 При госпитализации по м/жит - 2 Амбулаторно - 3
Клинический анализ крови.	Анемия – 1 Нейтропения – 2 Лимфоцитоз – 3 Эозинофилия - 4
Анализ мочи.	Белок – 1 Гематурия – 2 Лейкоцитурия – 3 Бактериурия – 4

		Повышена экскреция литогенных субстанций - 5
	Биохимический анализ крови.	АСТ – 1 АЛТ – 2 Билирубин – 3 общий белок -4 альбумин – 5 креатинин -6 мочевая кислота -7 мочевина -8 КФК-9 Электролиты - 10
	Инструментальные исследования.	КТ ОГП -1 ЭХОКГ -2 ФСД -3 Р ЛА -4
	Посещает ли детское учреждение, какое.	Не посещает – 1 Д/сад -2 Спец. Группа – 3 Школа - 4
	Вакцинация. Какие прививки, когда, как перенес, стал ли реже болеть.	Полиомиелит – 1 АКДС – 2 БЦЖ – 3 Корь – 4 Паротит – 5 Пневмококк – 6 Гемоф.инф типа b-7 Частота ОРИ после вакцинации: менее 3 р/год -1 3-6 р/год – 2 Более 6 раз/год – 3
	Инвалидность:	ЕСТЬ (по какому диагнозу и с какого возраста)  НЕТ
	Интеллект	
	Сурдолог, слуховой аппарат	