

Болибок Анна Михайловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ
НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОМОРФОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017 г.

Работа выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Зубков Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Давыдова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией Федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» июня 2017 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 2012.203.35,
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Любовь Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождается преждевременно 15 миллионов детей, что составляет 10% от всех новорожденных. И частота их увеличивается почти во всех странах [ВОЗ, 2014]. По данным Росстата, в 2015 году в Российской Федерации 76,7 тыс (4,2%) беременностей закончилось преждевременно, родилось 110 943 ребенка с массой тела менее 2500 грамм, что составило 6,02% от всех живорожденных. Причем 73 052 (4%) из них – это живорожденные недоношенные дети (менее 37 недель беременности). За последние 15 лет в РФ число недоношенных новорожденных увеличилось в 1,5 раза [Росстат, 2015].

Развитие перинатальных технологий привело к увеличению выживаемости новорожденных, имеющих предельно малые гестационный возраст (ГВ) и массу тела (МТ) при рождении. Проблема глубоко недоношенных детей заключается прежде всего в их высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности. В 2015 году в РФ родился больным или заболел в неонатальном периоде каждый третий ребенок, рожденный массой тела более 1000 грамм. Для детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм этот показатель приближается к 100% [Володин Н.Н., 2011]. Поэтому проблема выхаживания глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм является одной из важнейших в неонатологии в наше время, а снижение смертности и инвалидизации детей определено приоритетным в национальной научной платформе "Педиатрия" (2012) [Намазова-Баранова Л.С., 2012].

Самым распространенным хроническим заболеванием легких у детей раннего возраста является бронхолегочная дисплазия (БЛД) [Козарезов С.Н., 2010; Овсянников Д.Ю., 2010; Short E.J., 2013]. Тесная связь с глубокой недоношенностью, большая частота осложнений, инвалидизации и смертельных исходов, персистирующие не одно десятилетие нарушения легочных функций делают БЛД социально значимым заболеванием и объясняют пристальное внимание медицинской общественности к данной проблеме.

Согласно отечественной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний 2008 года, БЛД – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и (или) пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности (ДН); характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [Классификация..., 2009].

Несмотря на относительную «молодость» заболевания (история его изучения насчитывает 50 лет), произошел его значительный патоморфоз. Изменился сам контингент пациентов с резким сдвигом в сторону глубокой недоношенности. Существенно поменялись протоколы выхаживания, появились новые методы респираторной поддержки и лекарственные препараты, однако переход к более «щадящим» методам респираторной поддержки и применение препаратов экзогенных сурфактантов не привел к снижению заболеваемости БЛД [Latini G., 2002; Payne N.R., 2006; Shah P.S., 2012]. Претерпели изменения и схемы лечения и профилактики БЛД. Вследствие всех этих процессов не могло не трансформироваться течение заболевания, его осложнения и исходы. Произошло переосмысление патофизиологических механизмов БЛД [Давыдова И.В., 2009; Козарезов С.Н., 2010; Панченко А.С., 2013; Bose C.L., 2008; Ambalavanan N., 2009]. Еще в 1999 году, помимо «классической» формы БЛД, описанной в 1967 году W.Northway, была выделена отдельная, «новая» форма заболевания [Jobe A.J., 1999]. Вместе с тем, вопросы влияния изменившихся стратегий лечения и профилактики на течение заболевания остаются не до конца изученными.

С 1988 года и по сей день ведутся споры о наиболее корректном критерии диагноза БЛД - кислородозависимости в 28 суток жизни или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) [Shennan A.T., 1988; Sandri F., 2010; Beam K.S., 2014]. Для объективизации сроков кислородозависимости был предложен стандартный физиологический тест [Walsh M.C., 2003], широко используемый в мире, однако, не включенный в российские протоколы.

На фоне сообщений ВОЗ об увеличении распространенности бесплодия в мире [ВОЗ, 2015], влияние применения вспомогательных репродуктивных технологий, в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), на формирование и течение БЛД является также весьма актуальной проблемой. Работы в данной области носят противоречивый характер. Одни авторы утверждают, что показатели здоровья рожденных после ЭКО не отличается от общепопуляционных [Chan P.T.K., 2006]; по сообщениям других исследователей, их заболеваемость значительно выше, чем у детей, рожденных после естественно наступившей беременности [Сидельникова В.М., 2007; Володин Н.Н., 2007].

Хорошо изучены вопросы как антенатальной, так и постнатальной профилактики БЛД, в частности, введения глюкокортикостероидов [Greenough A., 2006]. В то же время вокруг базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не прекращаются дискуссии по поводу показаний, осложнений и схем их применения [Басаргина Е.Ю., 2016; Давыдова И.В., 2008; Овсянников Д.Ю., 2016].

Отдельной проблемой является потребность определенного количества детей в кислородотерапии на дому. В РФ нет единого реестра и статистических данных о количестве таких пациентов, особенностях течения их заболевания.

Дискуссионным является и вопрос о взаимоотношении БЛД и бронхиальной астмы

(БА). Ряд исследователей получили данные о том, что частота БА при БЛД не превышает среднепопуляционную [Charafeddine L., 1999]. Другие авторы сообщают о существенном увеличении формировании астмы у данного контингента пациентов [Старевская С.В., 2009].

Таким образом, в настоящее время остается много нерешенных вопросов, касающихся как предрасполагающих и инициирующих факторов, так и отдаленных последствий заболевания, особенностей коморбидности, поиск ответов на которые активно ведется во всем мире. Очевидно, что и клинические рекомендации по ведению пациентов с БЛД неизбежно должны претерпевать изменения с учетом появления новых данных. Все это и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования:

Усовершенствовать систему оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией, с учетом патоморфоза заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить тренды эпидемиологии БЛД на амбулаторном этапе ведения больных в городе Москве на основании лонгитудинального 12-летнего исследования.
2. Определить трансформацию немодифицируемых эндогенных факторов риска БЛД.
3. Установить патоморфоз заболевания за последние 12 лет.
4. Определить предикторы развития осложнений и коморбидных заболеваний у детей с БЛД в современных условиях.
5. Определить предикторы развития и особенности течения тяжелой/среднетяжелой БЛД в современных условиях.

Научная новизна

За период с 2004 по 2015 годы проанализирована совокупность изменений основных факторов, влияющих на развитие и течение БЛД (возраст матери, особенности материнского акушерско-гинекологического анамнеза и течения беременности, гестационный возраст и масса тела при рождении, пол, наличие и длительность ИВЛ/СРАР).

Изучено влияние ЭКО и многоплодия на течение БЛД, формирование осложнений и сопутствующую патологию.

Выявлены изменения за последние 12 лет методов профилактики (применение препаратов сурфактантов, «щадящих» методов респираторной поддержки, паливизумаба), протоколов лечения (терапия ИГКС), вариантов течения (длительность кислородозависимости, потребность в базисной терапии), а также частоты развития осложнений, таких как обострения и легочная гипертензия.

Уточнены предикторы тяжелого течения БЛД, изучены особенности ее течения на современном этапе.

Проанализировано изменение частоты коморбидной патологии (ретинопатии недоношенных, детского церебрального паралича, бронхиальной астмы) у пациентов с

БЛД за последние 12 лет, а также влияние БЛД и предикторов ее развития на указанные заболевания.

Практическая значимость

Оптимизирована схема диспансерного наблюдения детей с БЛД, позволяющая индивидуализировать ведение данных пациентов в рутинной педиатрической и пульмонологической практике в виде определения показаний для наблюдения пульмонолога, проведения ЭХО-КГ, обследования, направленного на исключение бронхиальной астмы.

Обоснована необходимость применения в РФ стандартных тестов для объективного определения сроков кислородозависимости, а также рекомендация избегать профилактического назначения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Аргументирована необходимость обеспечения определенного контингента пациентов кислородными концентраторами для проведения кислородотерапии на дому.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. За 12 лет наблюдения произошел патоморфоз БЛД. Изменилась структура факторов риска ее развития, особенности профилактики, лечения, течения, осложнений, сопутствующих заболеваний.

2. С учетом патоморфоза заболевания необходима оптимизация ведения пациентов с БЛД в виде объективизации кислородозависимости к моменту выписки из стационара, обследования для исключения развития легочной гипертензии и бронхиальной астмы, обеспечения концентраторами кислорода при развитии хронической дыхательной недостаточности 2 степени.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 «Педиатрия», формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней), областям исследования 1, 3, 6.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии, консультативно-диагностического отделения ГБУЗ ДИКБ №6 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач - д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Е.А. Дегтярева), отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных МДГКБ (главный врач – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ И.Е. Колтунов), а также включены в учебный процесс кафедры педиатрии медицинского факультета медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована на методическом совещании кафедры педиатрии медицинского факультета Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, протокол №2 от 27.09.2016 года.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2012), пульмонологической секции Московского общества детских врачей (2013), XXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2013), Межвузовской научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины» (Москва, 2014), XIII конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2014), XIII Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2015), Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2015), V Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2015 (Москва, 2015), VI Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH 2016 (Москва, 2016), 26-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), 3-ей Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины» (Санкт-Петербург, 2016).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы, включая подготовку литературного обзора по теме диссертационного исследования, формулировку целей и задач, обработку медицинской документации и ведение амбулаторного приема пациентов с БЛД с формированием базы данных, ее статистический анализ, на основании чего автором были сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты были обсуждены автором в виде научных публикаций и докладов, внедрены в практическую лечебную и педагогическую деятельность.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе, 13 публикаций в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, учебное пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 отечественный источник и 226 зарубежных. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 18 рисунками.

Материалы и методы

Работа проводилась на кафедре педиатрии (заведующий кафедрой - д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор - д.м.н. А.Ю. Абрамов.) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ (ректор - академик Российской академии образования, д.ф.-м.н., профессор В.М. Филиппов) на клинической базе кафедры педиатрии – в Консультативно-диагностическом отделении с дневным стационаром (КДО с ДС, заведующая отделением - к.м.н. Е.С. Павлова) Детской инфекционной клинической больницы №6 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Е.А. Дегтярева.).

Дизайн исследования – продольное (лонгитудинальное) амбиспективное. Осуществлялся как ретроспективный анализ, так и длительное катamnестическое наблюдение продолжительностью, в зависимости от года рождения ребенка, от 5 месяцев до 12 лет.

Критерием включения в исследование служило наличие кислородозависимости, а также характерных физикальных признаков (явлений ДН, персистирующих хрипов в легких, бронхообструктивного синдрома) и изменений на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в возрасте 28 суток жизни и старше.

Критерием исключения служили отсутствие кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни, другие хронические интерстициальные заболевания легких, муковисцидоз.

Работа проводилась в 3 этапа в период с 2012 по 2016 годы.

Первый этап заключался в изучении эпидемиологии БЛД на амбулаторном этапе. Амбулаторный прием пульмонолога проводился в консультативно-диагностическом отделении с дневным стационаром (КДО с ДС) ДИКБ №6 в период с января 2005 года по декабрь 2015 года включительно. Проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты) 5962 детей. Отдельно оценивалась как первичная обращаемость, так и общая частота БЛД в структуре пульмонологического приема.

На втором этапе на когорте из 906 детей с БЛД 2004-2015 года рождения, наблюдавшихся амбулаторно в КДО с ДС ДИКБ №6, а также пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях ДИКБ №6 и наблюдавшихся на кафедре педиатрии РУДН, был проведен анализ эволюции эндогенных немодифицируемых факторов риска развития заболевания, эволюции профилактики, терапии, течения, осложнений и коморбидных состояний.

Возраст детей на момент включения в исследования составлял от 5 месяцев до 12 лет. В изучаемой когорте было 559 мальчиков и 357 девочек. 877 были недоношенными, 29 – доношенными. Минимальный ГВ составил 23 недели, максимальный – 42 недели. С экстремально низкой массой тела (ЭНМТ, <1000 грамм) родилось 378 детей, с очень низкой массой тела (ОНМТ, 1000-1499 грамм) – 370 детей, с низкой массой тела (НМТ,

1500-2499 грамм) – 123 ребенка, с нормальной массой тела (2500-4000 грамм) – 32 ребенка, диагноз «крупный плод» (более 4000 грамм) имело 3 ребенка.

У всех пациентов изучались акушерско-гинекологический анамнез матери (возраст, наличие абортов, возникновение беременности после ЭКО), пол ребенка, ГВ, характер респираторной терапии, в том числе наличие/отсутствие искусственной вентиляции легких (ИВЛ), СРАР (continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) и их продолжительность, сроки отмены дотации дополнительного кислорода), введение экзогенного сурфактанта; проведение терапии ИГКС и ее длительность, осложнения БЛД (хроническая ДН, легочная гипертензия ЛГ, частота обострений в разные годы жизни) и их структура; проведение иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции с помощью препарата паливизумаб и влияние ее на общую частоту обострений БЛД. Изучались сопутствующие заболевания (ретинопатия недоношенных РН, детский церебральный паралич ДЦП, БА), их структура.

В рамках клинико-анамнестического метода проводился опрос родителей ребенка, анализировалась медицинская документация детей (выписки из родильных домов, со II этапа выхаживания, из амбулаторной поликлинической карты, после стационарного лечения в других медицинских учреждениях, заключения узких специалистов – невролога, офтальмолога, кардиолога).

Диагноз БЛД устанавливался в соответствии с критериями российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009). Под обострением БЛД, в соответствии с классификацией, понималось появление либо нарастание патологической симптоматики со стороны легких (ДН, одышки, хрипов в легких, бронхообструктивного синдрома). Степень тяжести БЛД определялась по степени кислородозависимости в декретированные сроки (табл. 1).

Таблица 1

Критерии разделения БЛД по степеням тяжести (Классификация..., 2009)

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
Возраст кислородозависимости	36 недель ПКВ или при выписке	56 суток жизни или при выписке
FiO_2 во вдыхаемом воздухе более 0,4	Легкая форма	
$0.4 > FiO_2 > 0.21$	Среднетяжелая форма	
$FiO_2 = 0.21$	Тяжелая форма	

ПКВ – постконцептуальный возраст;

FiO_2 - фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Проводилось объективное исследование ребенка. Для уточнения степени тяжести ДН использовался метод транскутанной пульсоксиметрии. Оценка степени тяжести ДН проводилась согласно стандартной классификации (табл. 2).

Таблица 2

Классификация дыхательной недостаточности по уровню SpO₂ и PaO₂ (Авдеев С.Н., 2004)

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %
I	60-79	90-94
II	40-59	75-89
III	<40	<75

SpO₂ – сатурации кислорода в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

При оценке частоты ЛГ учитывался факт ее диагностики как на стационарном, так и на амбулаторном этапе ведения пациентов, а также возраст снятия диагноза. Для диагностики легочной гипертензии использовался метод трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) с измерением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в режиме непрерывноволнового доплера. СДЛА определялось по скорости трикуспидальной регургитации расчетным путем с помощью модифицированного уравнения Бернулли $\Delta P = 4V^2$, где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с., при $\Delta P < 50$ мм.рт.ст. СДЛА = ΔP , при $\Delta P < 85$ мм.рт.ст. СДЛА = $\Delta P + 10$ мм.рт.ст., при $\Delta P > 85$ мм.рт.ст. СДЛА = $\Delta P + 15$ мм.рт.ст. Степень ЛГ определялась согласно классификации В.И. Бураковского с соавт. (1975) с учетом соотношения СДЛА к системному артериальному давлению (табл. 3).

Диагноз БА у детей до 5 лет формулировался, согласно международным критериям PRACTALL (2006) при сочетании бронхиальной обструкции с клиническими проявлениями атопии; эозинофилией и/или повышенным уровнем общего иммуноглобулина (Ig) E в крови; специфической сенсибилизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет; наличием БА у родителей. Аллергообследование проводилось методом лабораторного определения аллергенспецифических IgE-антител к основным классам аллергенов (включая бытовые, пищевые, пыльцевые, грибковые) методом иммуноферментного анализа. Уровень аллергенспецифических IgE-антител выражался в степенях от нулевой (отсутствие) до четвертой (максимальной). в качестве положительных учитывали значения не ниже второй степени.

Таблица 3

Классификация легочной гипертензии по В.И. Бураковскому (1975)

Стадия легочной гипертензии	Отношение систолического давления в легочном стволе к системному артериальному давлению	Сброс крови по отношению к минутному объему малого круга кровообращения, %
IA (норма)	До 30	<30
I Б	30	>30
II	До 70	В среднем 50-60

Таблица 3 (продолжение)

Стадия легочной гипертензии	Отношение систолического давления в легочном стволе к системному артериальному давлению	Сброс крови по отношению к минутному объему малого круга кровообращения, %
III А	>70	>40
III Б	<100	<40
IV	≥100	Слева-направо

Диагностика БА у детей старше 5 лет, согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008) и GINA (2014), включала метод оценки функции внешнего дыхания (ФВД) в условиях форсированного выдоха с обязательным проведением стандартного бронхолитического теста в виде повторного исследования через 30-45 минут после ингаляции бронхолитического препарата (ипратропиум бромид 160 мкг). Увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ОФВ1 на 12% и более во время бронхолитической пробы рассматривалось как диагностический признак БА.

Третий этап работы заключался в определении предикторов формирования и изучении особенностей течения тяжелой и среднетяжелой форм. Был проведен сравнительный анализ двух групп больных - с БЛД легкой степени тяжести (n=54) и со среднетяжелой/тяжелой формами БЛД (n=100).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и StatSoft. STATISTICA 10. Для всех качественных показателей рассчитаны частоты встречаемости признака, а для каждого из количественных показателей в исследуемых группах были рассчитаны минимальное и максимальное значения, медиана и интерквартильный размах. Сравнения групп по количественным показателям проводилось с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни ввиду ненормальности распределения и значительной межгрупповой разницы дисперсий (проверка на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка). Анализ связи между количественными показателями, распределенными ненормально, качественными бинарными и порядковыми показателями применялся непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования

Среди 5962 пациентов, наблюдавшихся пульмонологом консультативно-диагностического отделения с дневным стационаром ДИКБ №6 за период с января 2005 года по декабрь 2015 года включительно, диагноз БЛД имели 820 детей (13,8%). Абсолютное и относительное количество детей с БЛД в структуре амбулаторного

пульмонологического приема за последние 12 лет увеличилось (абсолютное в 28 раз, относительное в 1,6 раза, $p < 0,05$). При этом в 2,8 раз снизилась относительная частота первичной обращаемости, то есть выросла кратность посещений пульмонолога (табл. 4).

Таблица 4

Частота БЛД в структуре амбулаторного пульмонологического приема КДО с ДС ДИКБ №6 за период с 2005 по 2015 годы

Год	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Всего пациентов	55	99	113	167	83	210	367	480	1108	1552	1728
Суммарная обращаемость детей с БЛД, абс. (%)	24 (44)	55 (56)	69 (61)	89 (53)	51 (61)	120 (57)	202 (55)	312 (65)	709 (64)	1039 (67)	1227 (71)
Первичная обращаемость детей с БЛД, абс., (% среди БЛД)	9 (37)	21 (38)	37 (53)	33 (37)	42 (82)	67 (56)	56 (28)	89 (29)	118 (16)	173 (16)	175 (14)

Второй этап исследования

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матери

Нами не получено достоверных данных об изменении числа матерей старше 35 лет в исследуемой популяции. Их доля составила стабильно 20-22% из года в год. Подавляющее количество (6 из 10) матерей в исследуемой когорте детей имело возраст 31-33 года. За исследуемый период выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) значительное сокращение абортс среди матерей, дети которых сформировали БЛД. В 2004-2007 годы частота абортс в анамнезе у матерей детей с БЛД составляла 54,5%, в 2012-2015 годы – 35% (табл. 5).

Таблица 5

Число матерей с абортс в анамнезе в зависимости от года рождения ребенка

Год рождения	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p	r
Общее число детей	28	53	47	76	60	60	68	121	89	94	120	90		
Матери с абортс в анамнезе, абс. (%)	18 (64)	28 (52)	24 (51)	39 (51)	32 (53)	28 (46)	30 (44)	53 (44)	34 (38)	35 (37)	41 (34)	28 (31)	$< 0,0001$	-0,382

Зафиксировано статистически значимое увеличение частоты многоплодия среди детей с БЛД за последние 12 лет ($p < 0,05$). Среди детей с БЛД 2014-2015 года рождения дети от многоплодных беременностей составили 5,6-5,8% среди всех пациентов с БЛД, что в 8 раз превышает средние для российской популяции показатели (рис. 1).



Частота ЭКО в исследуемой популяции на протяжении последних 12 лет оставалась неизменной, на уровне 10-12%, что в 2 раза превышает среднепопуляционную среди всех недоношенных. Для изучения совместного влияния ЭКО и многоплодия на течение БЛД был проведен сравнение групп «ЭКО/один плод» (n=26), «ЭКО/многоплодие» (n=58) и «самопроизвольное многоплодие» (n=71) с группой сравнения «самопроизвольная одноплодная беременность». Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Особенности течения БЛД при различном сочетании ЭКО и многоплодия по сравнению с группой контроля

ЭКО + один плод	<ul style="list-style-type: none"> - дольше получают диффузный O₂; - дольше персистирует ЛГ
ЭКО + многоплодие	<ul style="list-style-type: none"> - меньше МТ при рождении, самая большая частота ЭНМТ и ОНМТ; - меньше ГВ; - чаще вводят препараты экзогенного сурфактанта; - короче кислородозависимость; - чаще назначают ИГКС, но продолжительность базисной терапии ИГКС меньше; - реже обострения БЛД на 1 году жизни; - больше абсолютная частота РН 1 стадии
Самопроизвольная многоплодная беременность	<ul style="list-style-type: none"> - меньше ГВ; - чаще вводят экзогенный сурфактант
Не выявлено различий	<ul style="list-style-type: none"> - по гендерному соотношению; - по возрасту матери и наличию аборт в анамнезе; - по продолжительности ИВЛ и СРАР-терапии; - по общей частоте обострений на 2 и 3 годах жизни; - по частоте формирования ЛГ и ее структуре; - по частоте формирования РН и ДЦП; - по частоте формирования БА и возрасту ее диагностики

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что многоплодие и ЭКО не являются факторами, негативно влияющими на течение БЛД, формирование ее осложнений и коморбидную патологию.

Зарегистрированные нами более длительные сроки получения кислородотерапии у детей, рожденных от одноплодной беременности после ЭКО, соответствуют среднетяжелой/тяжелой форме БЛД согласно классификации (2009). Однако другие показатели тяжести (частота и продолжительность ИВЛ, потребность в базисной терапии ИГКС, частота обострений БЛД и формирования ЛГ) в данной группе была сопоставимы с контрольной, что не согласуется с представлением о тяжелой форме заболевания. Таким образом, делать выводы о более тяжелом течении БЛД у данной группы пациентов только на основании сроков кислородозависимости, с нашей точки зрения, некорректно. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и стратификации по другим факторам риска; необходимы объективные критерии определения потребности ребенка в дотации дополнительного кислорода.

Антропометрические и демографические показатели

Зафиксировано статистически значимое снижение *гестационного возраста* детей с БЛД в динамике ($p < 0,05$) за последние 12 лет. Средний ГВ ребенка с БЛД в 2004-2007 годы составил 28,8 нед., в 2012-2015 годы – 27,4 нед. (рис.2). Суммарно лишь 3,2% изучаемых детей родились с ГВ старше 37 недель гестации и имели диагноз «БЛД доношенных». В последние 5 лет число пациентов с данной формой БЛД составило стабильно 2%. У всех данных больных в анамнезе имелся синдром аспирации мекония.

Рисунок 2

Распределение пациентов по гестационному возрасту

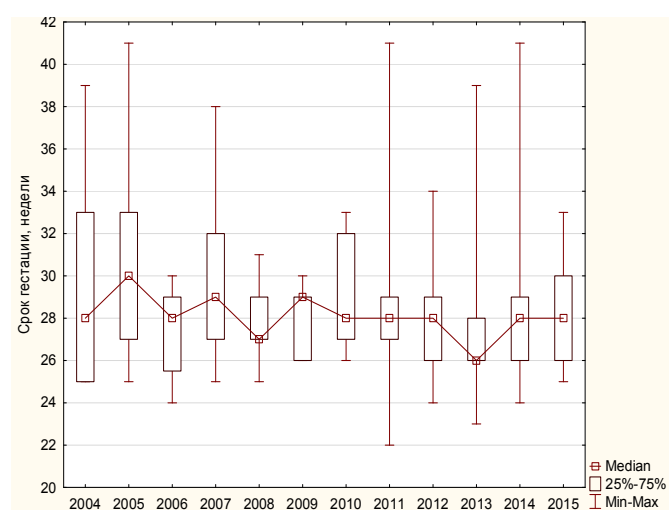
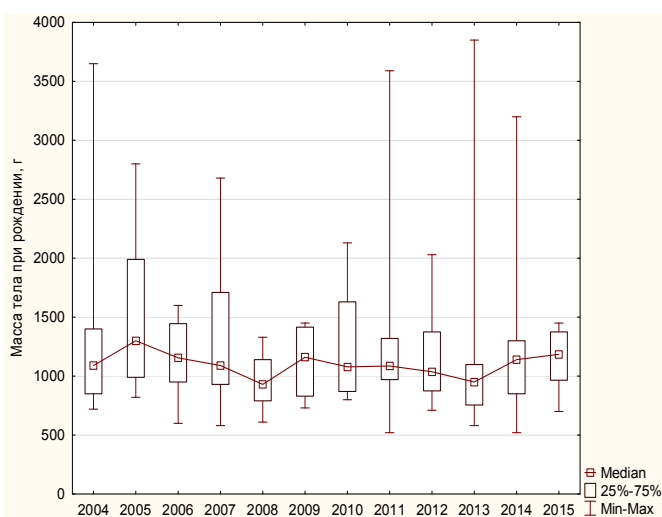


Рисунок 3

Распределение пациентов по массе тела при рождении



При анализе *массы тела* при рождении получены неожиданные результаты (рис. 3). Предполагалось, что средняя МТ, тесно связанная с ГВ, в динамике также снизится. Однако статистически значимых изменений за период изучения не получено (коэффициент корреляции = -0,094, $p = 0,209$). Средний вес ребенка с БЛД составил 1070 [470; 4200] грамм. В то же время нами выявлен существенный сдвиг соотношения детей с ЭНМТ,

ОНМТ и НМТ при рождении в сторону ЭНМТ и ОНМТ. В 2004 году соотношение ЭНМТ:ОНМТ:НМТ составляло 2,5:3,9:1,8, в 2015 году – 4,7:4,5:0,5 соответственно. Массу тела при рождении менее 1500 грамм имеют 6 из 7 детей с БЛД, в то время как по данным Росстата среди всех недоношенных такой вес при рождении встречается у 1 из 7 человек (17%) [Росстат, 2015].

Статистически значимых изменений *соотношения полов* за исследуемый период не зафиксировано. Гендерное соотношение из года в год остается постоянным с преобладанием мужского пола. Мальчики составляют 65%, девочки 45% с незначительными колебаниями.

Терапия

Выявлена сильная положительная корреляционная связь между частотой получения *препаратов экзогенного сурфактанта* и годом рождения ребенка (табл. 7).

Таблица 7

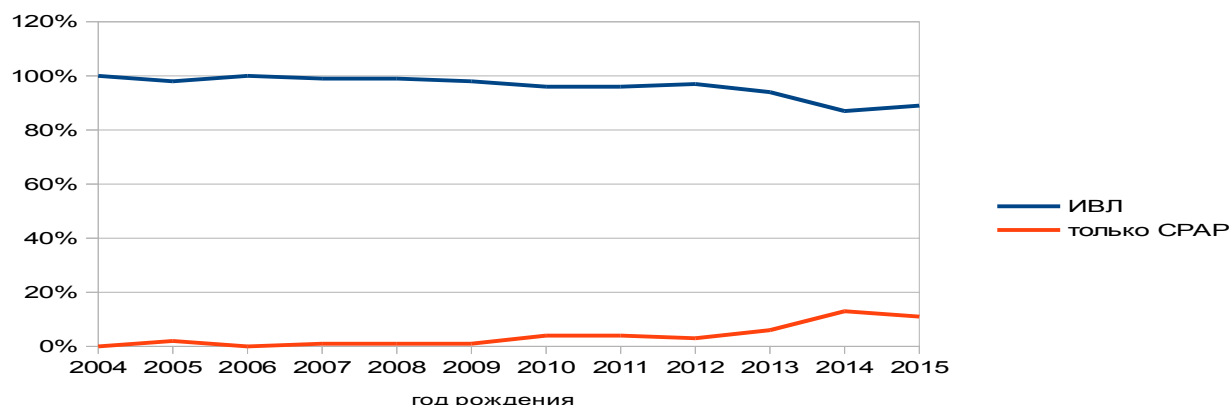
Частота введения препаратов экзогенных сурфактантов в зависимости от года рождения

Год рождения	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p	r*
Общее число детей	28	53	47	76	60	60	68	121	89	94	120	90		
Получали препараты экзогенного сурфактанта, абс. (%)	1	5	8	18	16	18	42	59	69	75	102	74	0,012	0,775
	4	9	17	24	27	30	60	68	77	80	85	84		

Частота эндотрахеального введения сурфактанта для лечения и профилактики РДС новорожденных среди детей с БЛД выросла в 5 раз за последние 10 лет. В наши дни его получают 84-85% детей с БЛД ($p < 0,05$).

Зафиксировано достоверное уменьшение количества детей, нуждавшихся в *искусственной вентиляции легких*, $p < 0,05$. Особенно выражена эта динамика в последние 7 лет. В настоящее время в Московском регионе ИВЛ в анамнезе встречается у 89% детей с БЛД (рис. 4). Продолжительность ИВЛ является важным фактором, определяющим тяжесть БЛД. Мы проследили тенденцию некоторого увеличения данного показателя в, однако различия статистически недостоверны ($p = 0,623$). В последние 5 лет средняя продолжительность ИВЛ в исследуемой популяции детей составила 28 дней. При наличии в анамнезе у ребенка только СРАР прослеживалась аналогичная закономерность. В целом за анализируемый период изменения статистически были незначимы ($p = 0,797$). У детей с БЛД 2015 года рождения средняя продолжительность СРАР составила 21 день.

**Распределение детей с ИВЛ и только СРАР в анамнезе
в зависимости от года рождения**



В целом за период 2004-2015 годов частота назначения *ингаляционных глюкокортикостероидов* статистически значимо увеличилась ($p < 0,05$) с 18% в 2004 году до 55% в 2015 году. Что касается средней продолжительности терапии ИГКС, то нами была зафиксирована тенденция к ее сокращению (табл. 8). Средняя продолжительность назначения ИГКС в исследуемой когорте в 2004-2009 годы составляла 9,9 месяцев, в 2010-2015 годы – 7,8 месяцев. Однако данные статистически незначимы ($p = 0,219$).

Таблица 8

Потребность в ИГКС и продолжительность терапии

Год рождения	Общее число детей	Получали ИГКС, абс. (%)	Продолжительность терапии ИГКС, мес., средняя [мин; макс]
2004	28	5 (18%)	14 [10;36]
2005	53	16 (30%)	11 [8;24]
2006	47	32 (68%)	8,6 [7;12]
2007	76	39 (51%)	8,5 [1;24]
2008	60	34 (57%)	8,2 [2;10]
2009	60	21 (42%)	9,1 [1;18]
2010	68	31 (46%)	10,2 [3;30]
2011	121	71 (59%)	6,5 [1;40]
2012	89	50 (55%)	7,2 [1;14]
2013	94	50 (53%)	9,3 [3;27]
2014	120	62 (52%)	7,5 [2;20]
2015	90	40 (55%)	6,5 [1;12]
P		0,015	0,219
R		0,232	- 0,170

Для объективизации и возможности сравнения у детей с различным ГВ использовались не абсолютные (в днях и неделях), а относительные (в неделях ПКВ) *сроки кислородозависимости*. На изучаемой когорте детей выявлена тенденция к увеличению относительной продолжительности кислородозависимости ($p = 0,1$). У детей с БЛД 2004-

2006 года рождения средний возраст отмены диффузного кислорода составил 34,9 недель ПКВ, в 2013-2015 годы – 38,5 недель ПКВ.

Установлена прямая корреляционная связь длительности кислородозависимости с ГВ и МТ при рождении ($p < 0,05$). То есть, чем больше срок гестации и МТ при рождении, тем дольше ребенок оставался кислородозависим. Другие исследуемые факторы на продолжительность респираторной поддержки достоверно не влияли (рис. 5, 6)

Рисунок 5
Связь продолжительности кислородозависимости с ГВ при рождении

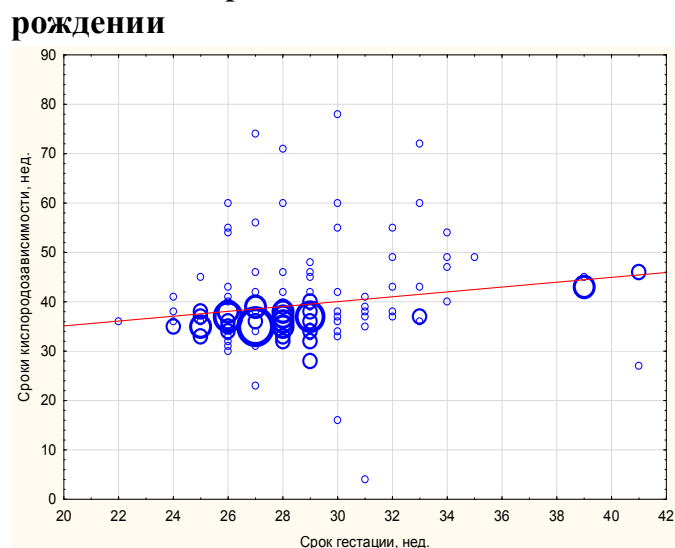
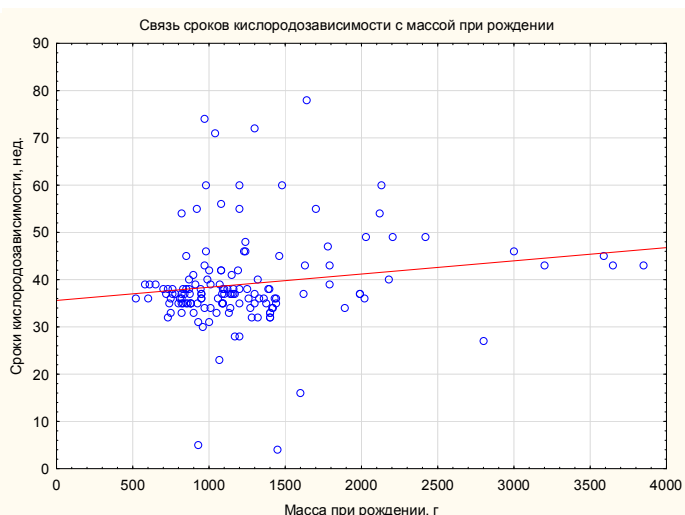


Рисунок 6
Связь продолжительности кислородозависимости с МТ при рождении



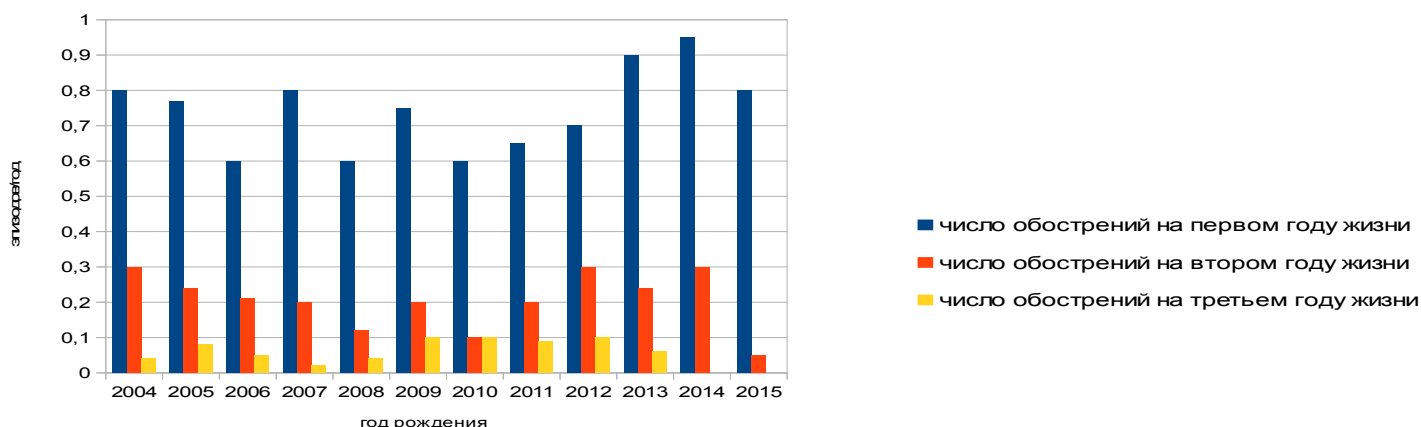
Проверялась гипотеза об изменении в динамике соотношения легких форм к среднетяжелым/тяжелым. Однако коэффициент корреляции Спирмена года рождения с развитием более тяжелых форм составил 0,037, таким образом, в данной выборке частота тяжелых форм с годом рождения оказалась не связана.

Осложнения

Зафиксировано снижение частоты *обострений* от первого года жизни к третьему, однако корреляции между годом рождения и частотой обострений БЛД в разном возрасте нами не обнаружено. Частота обострений БЛД не меняется из года в год, составляя в среднем на первом году жизни 0,8 случаев/ребенка/год на первом году, 0,2 случаев/ребенка/год на втором году и 0,1 случай/ребенка/год на третьем (рис. 7).

Рисунок 7

Частота обострений БЛД в первые три года жизни



Выявлена сильная положительная корреляционная связь ($p < 0,05$) частоты обострений на первом и третьем году жизни с продолжительностью кислородозависимости. Отмечено, что у детей от матерей старше 35 лет статистически чаще встречается 2 и более обострений на первом году жизни. Для второго года жизни, факторов, статистически значимо влияющих на частоту обострений БЛД, не выявлено.

В рамках профилактики осложнений БЛД изучались вопросы, связанные с иммунизацией против РСВ-инфекции препаратом паливизумаб. В исследуемой когорте иммунизация началась в 2011 году. В среднем, среди детей с БЛД, рожденных в последние 5 лет, получило как минимум один полный курс иммунопрофилактики 65%. Статистически значимой корреляции между наличием/отсутствием иммунизации паливизумабом и суммарным количеством обострений на первом, втором и третьем году жизни ребенка выявлено не было.

Дети с БЛД, осложненной *хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) II степени*, нуждаются в постоянной кислородотерапии на дому. Статистически значимого изменения в динамике относительного количества таких пациентов нами не выявлено ($p = 0,601$), их доля составляет в среднем 2,6%.

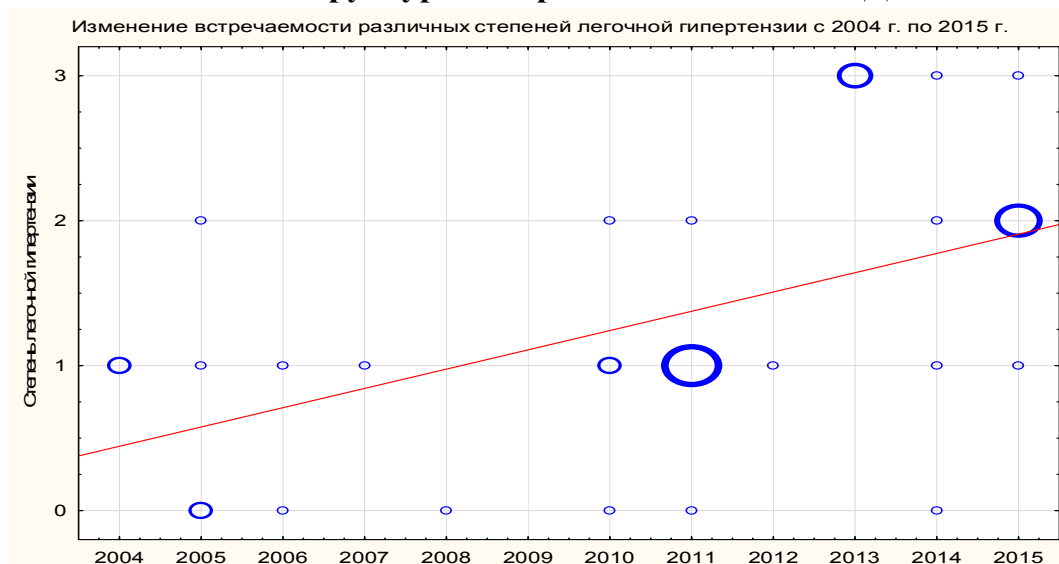
Продолжительность сохранения симптомов ХДН II степени за исследуемый период статистически значимо не изменилась (коэффициент корреляции = $-0,196$, $p = 0,588$). В исследуемой когорте детей она составила от 7 до 37 месяцев, с медианой в 15 месяцев. Обращает на себя внимание, что у 50% детей с ХДН II степени, получавших кислородотерапию на дому, была выявлена ЛГ. В изучаемой когорте детей ЛГ была первично диагностирована не только на этапе выхаживания, но у ряда детей и после выписки домой, то есть после «светлого промежутка» клинико-инструментального благополучия.

Зафиксировано увеличение частоты регистрации *легочной гипертензии* в динамике, однако результат статистически незначим. У детей 2015 года рождения ее частота составила 27%.

Выявлено увеличение частоты встречаемости более тяжелых форм ЛГ (коэффициент корреляции = $0,528$, $p = 0,001$). У детей с БЛД 2015 года рождения среди всех форм ЛГ 1 степени составила 15%, 2 степени – 67%, 3 степени – 18% (рис. 8).

Статистически достоверной взаимосвязи степени тяжести ЛГ с изучаемыми в рамках данной работы факторами не выявлено. Зафиксирована лишь тенденция к увеличению степени ЛГ у детей, требовавших длительной терапии ИГКС (коэффициент корреляции = $0,339$, $p < 0,1$), а также возраст матери которых был 35 и старше (коэффициент корреляции = $0,309$, $p < 0,1$).

Структура ЛГ среди пациентов с БЛД

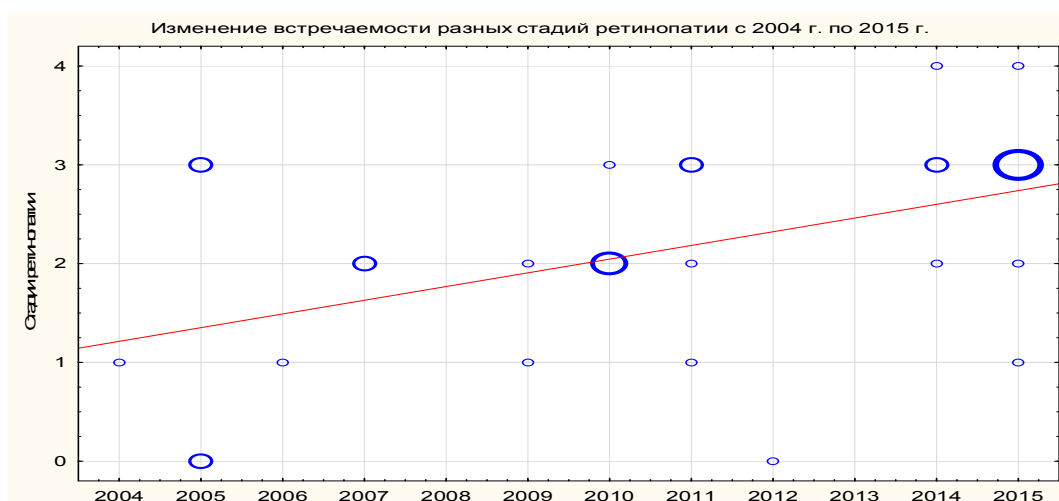


Сопутствующая патология

За последние 12 лет частота **ретинопатии недоношенных** у детей с БЛД достоверно не изменилась. В 2004-2007 годы она регистрировалась у 42,5% детей с БЛД, в 2012-2015 году - у 42%. В то же время обнаружено статистически значимое изменение структуры РН в виде увеличения доли более тяжелых форм ($p < 0,05$). У детей с БЛД 2015 года рождения 65% составила РН 3 стадии, 20% - РН 2 стадии, 7,5% - РН 4 стадии, 7,5% - РН 1 стадии (рис. 9).

Рисунок 9

Структура РН у пациентов с БЛД



Стадия РН отрицательно коррелирует с ГВ ($p < 0,05$) и с наличием абортов в анамнезе матери ($p < 0,05$). Корреляции с другими факторами не зафиксировано.

В исследованной когорте детей **бронхиальная астма** была диагностирована у 45 детей старше года, что составило 5% с колебаниями от 3 до 14% в зависимости от года рождения. Впервые выявлено, что за последние 12 лет возраст установления диагноза достоверно снизился с 4 до 2 лет ($p < 0,05$), что раньше среднепопуляционного показателя,

соответствующего трем годам (табл. 9). Это позволяет говорить о БЛД как факторе риска ранней манифестации астмы.

Таблица 9

Частота встречаемости бронхиальной астмы и возраст установления ее диагноза среди пациентов с БЛД

Год рождения	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	p	r
Сформировали БА, человек	4	5	3	2	3	3	2	4	3	5	11	0		
% от общего количества детей данного года рождения	14%	9%	7%	3%	5%	5%	5%	3%	4%	8%	11%	0		
Средний возраст установления диагноза БА, лет	5	5	7	2	3	6	3	2	2	2	1	-	0,004	- 0,85

В группе с БА чаще встречались дети от беременностей одним плодом, они более короткое время требовали базисной терапии ИГКС и быстрее переставали нуждаться в дополнительной дотации кислорода, чем в группе без БА. Однако данные различия можно расценивать лишь как тенденции, статистически результаты недостоверны ($p < 0,1$).

Частота формирования *ДЦП* у детей с БЛД за последние 12 лет стабильна и составляет в среднем 5%.

Третий этап исследования

У детей с тяжелой/среднетяжелой формой БЛД статистически значимо реже встречаются аборт в анамнезе у матерей (33% против 48%, $p < 0,05$), чаще применяется ЭКО (16% против 3%, $p < 0,05$), медиана ГВ выше (28 нед. против 27 нед., $p < 0,05$), продолжительность терапии ИГКС больше (8 месяцев против 5 месяцев, $p < 0,1$), чаще встречаются обострения на третьем году жизни ($p < 0,1$) (табл. 10, 11). При тяжелой/среднетяжелой форме БЛД больше частота ЛГ ($p = 0,001$). В структуре ЛГ при тяжелой/среднетяжелой БЛД преобладает ЛГ 1 степени (до 73% среди всех форм).

Таблица 10

Сравнение групп с легкой и среднетяжелой/тяжелой БЛД по немодифицируемым эндогенным непараметрическим факторам

	Дети с легкой формой БЛД, n=54		Дети со среднетяжелой/тяжелой формой БЛД, n=100		p
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	
Возраст матери старше 35 лет	11	20,4	17	19,1	0,241
Аборты в анамнезе матери	26	48,1	33	33,0	0,048

Таблица 10 (продолжение)

Показатель	Дети с легкой формой БЛД, n=54		Дети со среднетяжелой/тяжелой формой БЛД, n=100		P
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	
Беременность на фоне ЭКО	3	5,6	16	16,0	0,047
Мужской пол	30	55,6	62	62,0	0,437

Таблица 11

Сравнение групп с легкой и среднетяжелой/тяжелой БЛД по некоторым параметрическим факторам

Показатель	Дети с легкой формой БЛД Медиана [ИКР]	Дети со среднетяжелой/тяжелой формой БЛД Медиана [ИКР]	P
Гестационный возраст	27,0 [26,0-29,0]	28,0 [26,0-31,0]	0,008
Количество плодов	1,0 [1,0-1,0]	1,0 [1,0-1,0]	0,617
Масса при рождении	1086 [880,0-1320,0]	1120 [910,0-1440,0]	0,348
Продолжительность терапии ИГКС, мес.	5,0 [4,0-6,0]	8,0 [5,0-13,0]	0,092
Количество обострений на первом году	1,0 [1,0-2,0]	1,5 [1,0-3,0]	0,146
Количество обострений на втором году	1,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-1,0]	0,502
Количество обострений на третьем году	1,0 [1,0-1,5]	5,0 [3,0-7,0]	0,085

Статистически значимой зависимости между степенью тяжести формирующейся БЛД и другими изучаемыми факторами и сопутствующей патологией не обнаружено.

ВЫВОДЫ

1. За последние 11 лет в структуре амбулаторного поликлинического приема выросло как абсолютное (в 28 раз), так и относительное (в 1,6 раз) количество пациентов с БЛД; кратность посещения пульмонолога также увеличилась.

2. Актуальными факторами риска формирования БЛД остаются мужской пол (65%), недоношенность (98%), масса тела при рождении менее 1500 грамм (85,7%), ИВЛ (86%). За исследуемый период среди пациентов с БЛД статистически значимо увеличилась частота рождения от многоплодной беременности (с 3% до 5,8%, $p=0,015$), уменьшился средний гестационный возраст (с 28,7 до 27,4 недель, $p=0,036$). Частота ЭКО среди детей с БЛД превышает среднепопуляционную в 2 раза, частота многоплодия – в 8 раз, однако ни многоплодие, ни ЭКО не являются факторами, негативно влияющими на течение БЛД, формирование ее осложнений и коморбидную патологию.

3. За период с 2004 по 2015 годы изменились методы профилактики и лечения БЛД: возросла доля младенцев, которым проводится заместительная сурфактантная терапия (с 4% до 85%, $p<0,012$); увеличилось количество детей, не получавших ИВЛ в неонатальном

периоде (с 0% до 12%, $p=0,01$); увеличилась частота назначения ИГКС (с 18% до 55%, $p=0,015$) при тенденции к сокращению средней продолжительности базисной терапии ими (с 9,9 месяцев до 7,8 месяцев) и неизменной средней продолжительности ИВЛ (28 суток).

4. Течение заболевания за 12 лет существенно не изменилось: продолжительность кислородозависимости имеет тенденцию к увеличению с 34,9 недель до 38,5 недель постконцептуального возраста ($p=0,108$) и находится в прямой корреляционной связи с гестационным аозрастом ($p=0,01$) и массой тела при рождении ($p=0,045$). Соотношение различных степеней тяжести БЛД за изучаемый период не изменилось.

5. Патоморфоз осложнений БЛД заключается в увеличении частоты встречаемости тяжелых форм легочной гипертензии ($p=0,01$). Риск увеличения степени легочной гипертензии связан с применением ИГКС ($p=0,084$), а также возрастом матери старше 35 лет ($p=0,096$). Частота встречаемости ХДН II степени и обострений на первом, втором и третьем году жизни за исследуемый период остается стабильной; иммунопрофилактика РСВ-инфекции не снижает общее число обострений БЛД. Частота обострений на первом и втором году прямо коррелирует с продолжительностью кислородозависимости ребенка ($p=0,016$).

6. За последние 12 лет претерпела изменения коморбидная патология при БЛД в виде статистически значимого увеличения доли тяжелых форм ретинопатии недоношенных ($p=0,012$) при постоянной частоте ретинопатии недоношенных в целом. Степень тяжести ретинопатии недоношенных имеет отрицательную корреляционную связь с гестационным возрастом ($p=0,002$). Кроме того, снизился средний возраст диагностики бронхиальной астмы до 2 лет ($p=0,004$) при стабильной частоте ее формирования (5%). Частота детского церебрального паралича (5%) за изучаемый период также не изменилась.

7. Особенности среднетяжелой/тяжелой БЛД являются относительно большие гестационный возраст детей ($p=0,008$) и частота формирования легочной гипертензии ($p=0,001$) при тенденции к увеличению продолжительности базисной терапии ИГКС ($p=0,092$) и частоты обострений на третьем году жизни ($p=0,085$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо широкое внедрение в реальную клиническую практику единых стандартизованных тестов, позволяющих объективизировать возможность отмены дотации дополнительного кислорода.

2. Показаниями для ЭХО-КГ у детей с БЛД с целью исключения легочной гипертензии являются возраст матери ≥ 35 лет, кислородозависимость в 36 недель постконцептуального возраста и старше, потребность в базисной терапии ИГКС в возрасте более 5 месяцев, а также кислородотерапия на дому.

3. Дети с БЛД, осложненной ХДН II степени, по жизненным показаниям нуждаются в обеспечении концентраторами кислорода и пульсоксиметрами для проведения продленной домашней кислородотерапии в связи со стабильным количеством

таких пациентов в популяции больных.

4. Следует избегать необоснованного назначения ингаляционных глюкокортикостероидов, так как отсутствуют статистические данные об увеличении частоты тяжелых форм, обострений и ХДН II степени при БЛД за последние 12 лет.

5. Персистенция у ребенка с БЛД респираторных симптомов, повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома на втором году жизни или возобновление их после «светлого промежутка» может свидетельствовать о развитии бронхиальной астмы, что требует ее исключения на основании критериев PRACTALL (2008) независимо от возраста пациента.

Учитывая полученные в результате данного исследования результаты, можно предложить следующие мероприятия по оптимизации ведения пациентов с БЛД (табл.12).

Таблица 12

Оптимизация системы оказания медицинской помощи детям с БЛД

Этап наблюдения / вмешательство	Мероприятия	Потенциальный положительный эффект
Стационар	Апробация стандартизованных тестов для определения кислородозависимости ребенка	Предотвращение возможной медицинской агрессии; возможно, сокращение сроков стационарного лечения
Амбулаторный этап	Обеспечение пациентов кислородными концентраторами и пульсоксиметрами при наличии показаний для проведения кислородотерапии на дому	Сокращение сроков стационарного лечения, обеспечение жизненно необходимой потребности ребенка
Базисная терапия ИГКС	Назначение только при наличии персистирующих респираторных шумов, одышки, а также при наличии у ребенка бронхиальной астмы	Минимизация возможных побочных эффектов от терапии ИГКС
Наблюдение пульмонолога	В наблюдении пульмонолога нуждаются: 1) больные с тяжелой БЛД; 2) пациенты с клиническими признаками ХДН; 3) пациенты с ЛГ; 4) дети, перенесшие обострение БЛД; 5) больные, получающие базисную терапию ИГКС (ежемесячно); 6) пациенты с возобновлением респираторных шумов после «светлого промежутка» для исключения БА	Возможность своевременного выявления осложнений БЛД; уменьшение кратности посещений пульмонолога, снижение нагрузки на специалиста

Таблица 12 (продолжение)

Этап наблюдения / вмешательство	Мероприятия	Потенциальный положительный эффект
Проведение ЭХО-КГ	При возрасте матери ≥ 35 лет; кислородозависимости в 36 недель ПКВ и старше, потребности ребенка в дотации дополнительного кислорода на дому, проведении базисной терапии ИГКС в возрасте более 5 месяцев	Своевременное выявление ЛГ у детей группы риска
Аллергообследование Исследование ФВД с проведением бронхолитической пробы (в возрасте старше 5 лет)	При персистенции респираторных шумов после 12 месяцев или при возобновлении их после «светлого промежутка» у детей с отягощенным по атопии личным и семейным аллергоанамнезом вне зависимости от возраста	Ранняя диагностика бронхиальной астмы

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Овсянников Д.Ю., Вагина А.М. (Болибок А.М.), Кирман В.А., Бабайкина М.И. Компьютерно-томографические признаки хронических заболеваний легких у младенцев / Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2008. - С. 496.
2. Овсянников Д.Ю., Кустова О.В., Кузьменко Л.Г., Болибок А.М., Ранджит А.О., Мусаканья Н.О., Вычик А.А., Ледовских Ю.А., Гордеева Е.В. Компьютерная томография легких у детей с бронхолегочной дисплазией: возможности и показания / Сборник материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2009. - С. 289.
3. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гераськина В.П., Милева О.И., Бабак О.А., Болибок А.М., Комлева Н.А., Чугунова О.Л., Петрук Н.И. Бронхолегочная дисплазия в структуре респираторной патологии на различных этапах оказания медицинской помощи детям / Сборник материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2009. - С. 289-290.
4. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гераськина В.П., Комлева Н.А., Чугунова О.Л., Милева О.И., Бабак О.А., Морозова Е.Н., Думова С.В., Петрук Н.И., Павлов С.А., Болибок А.М. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах медицинской помощи детям и современные показатели летальности // **Педиатрия**. - 2009. - Т. 87. - № 3. - С. 155-159.
5. Овсянников Д.Ю., Кустова О.В., Болибок А.М., Комлева Н.А. Высокорастворимая компьютерная томография в диагностике бронхолегочной дисплазии // Медицинская визуализация. – 2009. - специальный выпуск. Материалы III Всероссийского Национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2009». – С. 284-285.
6. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А., Кустова О.В., Болибок А.М., Маркарян О.В., Полянин Д.В. Возможности высокоразрешающей компьютерной

- томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни // **Педиатрия.** – Т.89. - №1. – 2010. – С.56-60.
7. Овсянников Д.Ю. Маркарян О.В. Болибок А. М. Бронхолегочная дисплазия и бронхиальная астма: сложные взаимоотношения // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2010. - №3 (22) сентябрь. Материалы III Всероссийской конференции «Аллергология и иммунология для практической педиатрии» – С. 47-48.
 8. Овсянников Д.Ю., Кустова О.В., Зайцева Н.О., Павлова Е.С., Болибок А.М., Дегтярева Е.А. Имидж-диагностика бронхолегочной дисплазии // **Вопросы диагностики в педиатрии.** – 2011. – т. 3. - №4. – С. 36-45.
 9. Болибок А.М., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Экспериментальные и перспективные методы терапии и профилактики бронхолегочной дисплазии // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** - 2013. - Т. 15. - № 1-4. - С.14 -19.
 10. Овсянников Д.Ю. Кршенинская И. В., Болибок А.М., Дегтярева Е.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией / Сборник аннотированных докладов VI всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». – М., 2013. - С 73-76.
 11. Болибок А.М. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики бронхолегочной дисплазии / Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Казань, 22-25 октября 2013 г. Под ред. А.Г.Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2013. – с. 107.
 12. Болибок А.М., Кршенинская И.В., Овсянников Д.Ю., Павлова Е.С., Дегтярева Е.А. Проблемы диагностики бронхолегочной дисплазии / Материалы VIII Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология, качество» 23-24 сентября 2013 г. – М., 2013. - С.7-8.
 13. Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Павлова Е.С., Комлева Н.А., Чугунова О.Л., Солдатова И.Г., Дуленков А.Б., Вальтц Н.Л., Дегтярева Е.А. Частота, течение, клинические формы и профилактики обострений бронхолегочной дисплазии: эволюция за 15 лет // **Педиатрия.** - 2014. - Т. 93. - № 5. - С.158-159.
 14. Кршенинская И.В., Болибок А.М. Иммунопрофилактика РСВ-инфекции у младенцев групп риска тяжелого течения в эпидемический сезон 2012/13гг. / Материалы V Международной научной конференции Science4health. –М.: РУДН, 2014. - С182-183.
 15. Болибок А.М., Кршенинская И.В. Бронхолегочная дисплазия: эволюция диагностики болезни за 15 лет / Материалы V Международной научной конференции Science4health. – М.: РУДН, 2014. – С. 180-181.
 16. Болибок А.М., Шадрина И.А., Кршенинская И.В. Реабилитация детей с бронхолегочной дисплазией после выписки из стационара. / Материалы Межвузовской научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины». –М.: РУДН, 2014. - С. 18-19
 17. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Кршенинская И.В., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Цилинская О.В., Турина И.Е., Малютин Л.В., Пугачева Т.А., Черкасова С.В., Петрук Н.И., Болибок А.М., Корсунский А.А. Инфекции нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией // **Детские инфекции.** - 2015. -Т.14. - № 3. - С. 5-10.
 18. Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В., Павлова Е.С., Дегтярева Е.А. Бронхолегочная дисплазия: патоморфоз болезни за последние 15 лет / Сборник тезисов Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра. 16-17 ноября 2015 года. - ООО «КСТ Интерфорум. – М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2015. - С. 60 – 61.

19. Кршеминская И.В., Брагина Е.М., Павлова Е.С., Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Солдатова И.Г., Асмолова Г.А., Дегтярева Е.А. Организация иммунопрофилактики РСВ-инфекции препаратом паливизумаб (Синагис) в эпидемические сезоны 2012-2013 гг., 2013-2014 гг., 2014-2015 гг. / Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра. 16-17 ноября 2015 года. Сборник тезисов. – М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2015. – С 76-77.
20. Овсянников Д.Ю., Кочанова Д.А., Болибок А.М., Павлова Е.С., Ларина В.Н., Назарова Т.И., Назарова В.В., Дегтярева Е.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией / Сборник Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра. 16-17 ноября 2015 года. – М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2015. – С. 84.
21. Гитинов Ш.А., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Болибок А.М. К вопросу о клинико-этиологических вариантах облитерирующего бронхиолита у детей / Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VI Международной научной конференции «Science4health» - М.: РУДН, 2015. - С. 108.
22. Болибок А.М., Кршеминская И.В. Эволюция бронхолегочной дисплазии / Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VI Международной научной конференции «Science4health» - М.: РУДН, 2015. - С. 111-112.
23. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М. Профилактика и терапия бронхолегочной дисплазии: на чем основаны доказательства эффективности? // **Фарматека.** - 2015. - № 4. - С. 55-60.
24. Болибок А.М. Бронхолегочная дисплазия: результаты наблюдения детей за 15 лет / Материалы VII Международной научной конференции Science4health 12-15 апреля 2016 года. – М.: РУДН, 2016. – С. 115.
25. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии // **Вестник современной клинической медицины.** - 2016. - Т. 9. - № 2. - С. 29-35.
26. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Болибок А.М., Ларина В.Н., Назарова В.В., Халед М., Коробьянц Е.А., Колтунов Е.И. Бронхиальная астма-трудный диагноз в педиатрии // Клиническая и неотложная педиатрия. - 2016. - №2. – С. 18-29.
27. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Халед М., Болибок А.М., Коробьянц Е.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Гетерогенность и трудности диагностики бронхиальной астмы у детей // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2016. - № 3. –С. 21-26.
28. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кравчук Д.А., Дегтярева Е.А. Бронхолегочная дисплазия: основные тренды патоморфоза заболевания за 15 лет наблюдения / Материалы I международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины» Казахстан, г. Талдыкорган: ООО «Эстамп Азия», 2016. – С. 35.
29. Болибок А.М., Овсянников Д.Ю., Павлова Е.С., Дегтярева Е.А. Основные тренды изменения бронхолегочной дисплазии / Материалы Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз в педиатрии». 8–10 ноября 2016 г. –М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2016. - С.29-30.
30. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кравчук Д.А. Бронхолегочная дисплазия - фактор риска развития бронхиальной астмы // Материалы Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз в педиатрии». 8–10 ноября 2016 г. – М.:ООО «КСТ Интерфорум», 2016. – С. 44—45.
31. Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Болибок А.М., Дегтярева Е.А., Кравчук Д.А., Старевская С.В., Колтунов И.Е.

- Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии // **Педиатрия.** - 2016. - Т. 95. - № 4. - С. 63-73.
32. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Латышева М.А. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины // **Педиатрия.** Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т. 95. - № 1. - С. 122-129.
33. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Авакян А.А., Алексеева О.В., Ашерова И.К., Ашерова-Юшкова Д.В., Богданова А.В., Болибок А.М., Бронин Г.О., Вальтц Н.Л., Власова А.В., Волков С.Н., Волкова И.Е., Гитинов Ш.А., Глазырина А.А., Голобородько М.М., Горбунов А.В., Гришкевич Н.Л., Дегтярева Е.А. и др. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // **Педиатрия.** - 2016. - Т. 95. - № 1. - С.72-81.
34. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Болибок А.М., Ашерова И.К., Беляшова М.А., Кравчук Д.А., Дегтярева Е.А. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** - 2016. - № 4 (14). - С. 39-54.
35. Болибок А.М. Бронхолегочная дисплазия в XXI веке / Тезисы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 10-13 сентября 2016 г, Сочи, Россия. -М: ООО «Status praesens/ Profmedia», 2016. – С. 9.
36. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Кршеминская И.В., Дегтярева Е.А. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие. – М.: РУДН, 2016, 148 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БА – бронхиальная астма
 БЛД – бронхолегочная дисплазия
 ГВ – гестационный возраст
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДЦП – детский церебральный паралич
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
 ИКР – интерквартильный размах
 КДО с ДС – консультативно-диагностическое отделение с дневным стационаром
 ЛГ – легочная гипертензия
 МТ – масса тела
 НМТ – низкая масса тела
 ОНМТ – очень низкая масса тела
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
 ПКВ – постконцептуальный возраст
 РН – ретинопатия недоношенных
 РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
 ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении
 СРАР (continuous positive airways pressure) - создание постоянного положительного давления в дыхательных путях
 FiO₂ (inspiratory oxygen fraction) - фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси
 SpO₂ (saturation O₂) - сатурация кислорода в артериальной крови

Анна Михайловна Болибок (Российская Федерация)

«Оптимизация ведения пациентов с бронхолегочной дисплазией на основании изучения патоморфоза заболевания»

Работа проводилась в 3 этапа в период с 2012 по 2016 годы. Первый этап заключался в изучении эпидемиологии БЛД на амбулаторном этапе. Проанализирована медицинская документация 5962 детей, оценена первичная обращаемость и общая частота БЛД в структуре пульмонологического приема. На втором этапе на когорте из 906 детей с БЛД 2004-2015 года рождения был проведен анализ эволюции основных факторов, влияющих на развитие и течение БЛД, включавших акушерско-гинекологический анамнез матери, антропометрические и демографические показатели новорожденного, особенности терапии, осложнений БЛД и сопутствующие заболевания. На третьем этапе работы уточнены предикторы формирования тяжелой и среднетяжелой форм БЛД и изучены особенностей их течения.

На основании полученных данных оптимизирована схема диспансерного наблюдения детей с БЛД, позволяющая индивидуализировать ведение данных пациентов в рутинной педиатрической и пульмонологической практике.

A.M. Bolibok (Russian Federation)

"Optimizing the management of patients with bronchopulmonary dysplasia based on the study of pathomorphology of the disease"

The work was carried out in 3 stages over the period 2012 to 2016. The first stage was to study the epidemiology of BPD in outpatient. Medical documentation of 5962 children was analyzed, the initial uptake and the overall incidence of BPD in the structure of the pulmonologist outpatient incidence was estimated. In the second phase, a cohort of 906 children with BPD 2004-2015 year of birth, was analyzed in view of the evolution of the main factors influencing the development and course of BPD, including obstetric history of the mother, anthropometric and demographic indices of the newborn, features of therapy, complications of BPD and comorbidities. In the third phase of work refined the predictors of the formation of severe and moderate forms of BPD and studied characteristics of the disease manifestation.

Based on these data, the optimized scheme and observation plan of children with BPD was formed, allowing to individualize the management of these patients in routine pediatric and adult pulmonary practice.