

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

*210-й річниці заснування
Харківського національного медичного університету
присвячується*

Бронхолегенева дисплазія: неонатальний та постнеонатальний моніторинг

Навчальний посібник



Київ
Видавець Заславський О.Ю.
2015

УДК 616.23/.24-007.17-053.31/.37-07-085(075.8)

ББК 57.33я7+54.12я7

Б88

Автори: Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Лапшин В.Ф., Муратов Г.Р., Башкірова Н.В.

Рецензенти:

Кривопустов С.П. — доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Похилько В.І. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб та факультетської педіатрії з неонатологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України

Затверджено вченою радою ХНМУ, протокол № ??? від 27.11.2014

Б88 **Бронхолегенева дисплазія: неонатальний та постнеонатальний моніторинг:** Навчальний посібник / Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, В.Ф. Лапшин та ін. — К.: Видавець Заславський О.Ю., 2015. — 244 с.

ISBN 978-**-**

У навчальному посібнику викладено сучасні погляди на питання онтогенезу респіраторної системи, структури і функції сурфактанту, особливості респіраторної системи недоношеного, етіологію та патогенез формування бронхолегеневої дисплазії, класифікацію захворювання, клінічні лабораторні та інструментальні маркери формування БЛД, профілактику бронхолегеневої дисплазії на неонатальному етапі, особливості перебігу та лікування, діагностику і лікування ускладнень БЛД.

Для навчання лікарів-інтернів за спеціальностями «неонатологія», «педіатрія», слухачів курсів спеціалізації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), курсантів курсів підвищення кваліфікації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), студентів 6-го курсу педіатричного факультету, як керівництво для щоденної роботи неонатологів, дитячих пульмонологів, педіатрів, лікарів загальної практики, сімейних лікарів, дитячих кардіологів, дитячих анестезіологів.

УДК 616.23/.24-007.17-053.31/.37-07-085(075.8)

ББК 57.33я7+54.12я7

© Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Лапшин В.Ф.,
Муратов Г.Р., Башкірова Н.В., 2015

© Харківський національний медичний університет, 2015
© Видавець Заславський О.Ю., 2015

ISBN 978--****

Зміст

Перелік умовних скорочень	6
Вступ	9
1. Загальне уявлення про бронхолегеневу дисплазію та короткі відомості з її історії.....	13
2. Сучасні погляди на онтогенез респіраторної системи.....	16
2.1. Стадії онтогенезу легень	16
2.2. Молекулярні основи онтогенезу легень	23
Питання для самоконтролю	26
3. Сурфактант (компоненти, синтез, функції)	29
3.1. Синтез сурфактанту	30
3.2. Функції сурфактанту	30
3.3. Утворення сурфактанту	31
3.4. Інгібітори та інактиватори синтезу сурфактанту:	32
4. Особливості респіраторної системи недоношеного новонародженого.....	35
4.1. Анатомічні та функціональні особливості дихальної системи недоношених	35
5. Визначення, класифікація бронхолегеневої дисплазії.....	41
I. Форми БЛД.....	41
II. Ступінь тяжкості БЛД	46
III. Періоди БЛД.....	47
IV. Ускладнення бронхолегеневої дисплазії.....	47
V. Наслідки.....	48
6. Сучасні погляди на етіологію бронхолегеневої дисплазії.....	49
Недорозвинення легень та нестача сурфактанту	50
Вентилятор-асоційоване ураження легень	51
Механічна вентиляція.....	53

Внутрішньоутробна та неонатальна інфекція.....	55
Гіпоксія та/або гіперкапнія та/або ацидоз.....	56
7. Патогенез формування бронхолегеневої дисплазії	64
7.1. Патогенез формування класичної форми БЛД.....	64
7.2. Патогенез формування нової форми БЛД	65
7.3. Патогенез легеневої гіпертензії в дітей із БЛД	66
8. Етап формування бронхолегеневої дисплазії	
в недоношеного	69
8.1. Клінічні критерії формування бронхолегеневої дисплазії у недоношеного	69
8.2. Моніторування стану пацієнта на етапі формування БЛД.....	75
8.3. Диференціальна діагностика на етапі формування БЛД	78
8.4. Профілактика формування БЛД	78
8.5. Супутня патологія, що сприяє формуванню бронхолегеневої дисплазії або ускладнює перебіг захворювання.....	99
8.6. Умови виписки дитини з БЛД із неонатального стаціонару.....	107
9. Постнеонатальний моніторинг	112
9.1. Програма диспансеризації дітей із БЛД (табл. 9.2)	112
9.2. Диференціальна діагностика БЛД із природженими вадами серця, іншими захворюваннями з порушенням нейрореспіраторного драйву	118
9.4. Частота та структура загострень бронхолегеневої дисплазії.....	121
9.5. Лікування бронхолегеневої дисплазії	122
9.6. Лікування загострення бронхолегеневої дисплазії	131
9.7. Імуномодулятори для профілактики загострень БЛД.....	133
9.8. Методи лікування БЛД, що перебувають на стадії розробки або дискутабельні	135
10. Легенева гіпертензія в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію.....	138
10.1. Онтогенез легених судин людини	138
10.2. Етіологія легеневої гіпертензії в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію	141
10.3. Патогенез легеневої гіпертензії.....	143
10.4. Клінічні критерії ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію	144

10.5. Аналіз рентгенографічних ознак ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію	146
10.6. Визначення електрокардіографічних критеріїв ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію	147
10.7. Оцінка газів крові в дітей із ЛГ на тлі БЛД	147
10.8. Визначення легеневої гіпертензії за допомогою доплер-ехокардіографії	148
10.9. Катетеризація правих відділів серця	150
10.10. Оцінка виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД	151
10.11. Лікування легеневої гіпертензії на тлі БЛД	153
11. Хронічне легеневе серце, серцева недостатність у дітей, хворих на БЛД	158
11.1. Класифікація хронічного легеневого серця	159
11.2. Патогенез формування хронічного легеневого серця	161
11.3. Клінічні ознаки ХЛС у дитини із БЛД	163
11.4. Програма обстеження дитини, хворої на БЛД, з метою виявлення хронічного легеневого серця:	165
11.5. Лікування хронічного легеневого серця	167
12. Реабілітаційні заходи на амбулаторному етапі	168
13. Подорожі літаком із дитиною, яка хворіє на БЛД	174
14. Клінічні спостереження	175
Приклади диференційної діагностики бронхолегеневої дисплазії	183
Приклад легеневої гіпертензії при бронхолегеневій дисплазії	188
Додатки	192
Еталони відповідей на тестові завдання	221
Література	222
Слова подяки	243

Перелік умовних скорочень

AT/ET — відношення часу прискорення потоку у вихідному тракті правого шлуночка до часу викиду
ATS — American Thoracic Society, Американське торакальне товариство

BMP — bone morphogenetic protein, костний морфогенетичний протеїн

BNP — brain natriuretic peptide — мозковий натрійуретичний пептид
CO₂ — вуглекислий газ

Cord-like-клітини — координуючі клітини

ECS — European Society of Cardiology, Європейське кардіологічне товариство

EGF — epidermal growth factor, епідермальний ростовий фактор

eNOS — ендотеліальна нітритоксидсинтаза

ERA — антагоністи ендотелінових рецепторів

ERS — European Respiratory Society, Європейське респіраторне товариство
ET — час викиду

ET — час викиду

ETA — ендотелін-А-рецептори

ETB — ендотелін-В-рецептори

FGF — fibroblast growth factors, фактор росту фібробластів

FiO — inspiratory oxygen fraction, фракційний вміст кисню у повітрі, що вдихається

Fizz-1 — cysteine-rich secreted protein (found in inflammatory zone), багатий цистеїном протеїн, що знайдений у зоні запалення

FLK-1 — фетальна печінкова кіназа 1

Foxa2 — forkhead box protein A2 (hepatocyte nuclear factor 3-beta), транскрипційний фактор диференціації

Gli — zinc finger protein, цинковий пальчиковий протеїн

HFH-4 — HNF-3/forkhead homologue-4, a transcription factor of the wingedhelix/forkhead family, нуклеарний транскрипційний фактор

HIF-1 — hypoxia-inducible factors, гіпоксія-індукований фактор

I : E — inspiratory-expiratory ratio, інспіраторно-експіраторне відношення

ICAM-1 — inter-cellular adhesion molecule 1, молекула клітинної адгезії

IGF-1 — insulin-like growth factor 1, інсуліноподібний фактор росту 1

IgM — immunoglobulin M, імуноглобулін M

IL — interleukin, інтерлейкін

iNO — інгаляція оксиду азоту

IQ — intelligence quotient, коефіцієнт інтелекту

ISHLT — International Society of Heart and Lung Transplantation, Ін-

тернаціональне товариство трансплантації серця та легень
MCSF — macrophage colony-stimulating factor, макрофагальний колонієстимулюючий фактор
Mean-PAP — mean pulmonary arterial pressure, середній тиск у легеневій артерії
NAC — N-ацетилцистеїн
NCPAP — nose continuous positive airway pressure, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах через назальні катетери
Nkx2.1 (TTF-1) — NK2 homeobox 1 (thyroid transcription factor 1), транскрипційний тиреоїдний фактор 1
NO — оксид азоту
O₂ — кисень
PAP — pulmonary arterial pressure, тиск у легеневій артерії
pCO₂ — парціальний тиск вуглекислого газу
PCV — pneumococcal conjugate vaccine, пневмококова кон'югована вакцина
PDE-5 — інгібітори фосфодієстерази-5
PEEP — positive end-expiratory pressure, позитивний тиск наприкінці видиху
PetCO₂ — концентрація вуглекислого газу
PGE₂ — простагландин
pH — кислотність крові
PIP — peak inspiratory pressure, піковий тиск видиху
PPSV — pneumococcal polysaccharide vaccine, пневмококова полісахаридна вакцина
PT — діаметр стовбура легеневої артерії наприкінці систоли
рЛА — середній тиск у легеневій

артерії за методом ехокардіографії з доплерівським ефектом
Ri — індекс судинної резистентності
RSV — respiratory syncytial virus, респіраторно-синцитіальний вірус
RVD — діаметр правого шлуночка в діастолу
RVOT — діаметр вихідного тракту правого шлуночка наприкінці систоли
SpO₂ — сатурація кисню в артеріальній крові
SOD — superoxiddismutase, супероксиддисмутаза
Systolic-PAP — pulmonary arterial systolic pressure, систолічний тиск у легеневій артерії
TE — expiratory time, час видиху
TGF-β — transforming growth factor beta, трансформуючий ростовий фактор бета
Ti — inspiratory time, час вдиху
V/Q — relation ventilation-perfusion, співвідношення вентиляція/перфузія
VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин
VR — ventilator rate, швидкість вентиляції
VT — об'єм вентиляції
Vtr — velocity tricuspid regurgitation, швидкість трикуспідальної регургітації
Wnt/β-catenin-2 — білок внутрішнього сигнального шляху
АБК — артеріобронхіальний коефіцієнт
АТ — артеріальний тиск
АТФ — аденозинтрифосфат
Авто-ПТКВ — автопозитивний тиск наприкінці видиху

БЛД — бронхолегенева дисплазія
БОС — бронхообструктивний синдром
ВАП — відкрита артеріальна протока
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРКТ — високороздільна комп'ютерна томографія
ГРІ — гостра респіраторна інфекція
ГКС — глюкокортикостероїди
Д-ЕхоКГ — доплерехокардіографія
ДН — дихальна недостатність
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНМТ — дуже низька маса тіла
ДПЛЗ — дифузне паренхіматозне легеневе захворювання
ЕКГ — електрокардіографія
ЕНМТ — екстремально низька маса тіла
ЕхоКГ — ехокардіографія
ІМТ — індекс маси тіла
ІП — інгаляційні простацикліни
КЗОЗ — комунальний заклад охорони здоров'я
КЛС — кислотно-лужний стан крові
КПВ — катетеризація правих відділів
ЛА — легенева артерія
ЛГ — легенева гіпертензія
ЛТЗ — тиск заклинювання в легеневих капілярах
ММП — матриксна металопротеїназа
МОЗ — Міністерство охорони здоров'я
НПВ — нижня порожниста вена

ОГК — органи грудної клітки
ПВС — природжена вада серця
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
ПП — праве передсердя
ПШ — правий шлуночок
РДС — респіраторний дистрес-синдром
РНК — рибонуклеїнова кислота
РРС — Російське респіраторне товариство
СН — серцева недостатність
СРП — С-реактивний протеїн
ССС — серцево-судинна система
США — Сполучені Штати Америки
УЗД — ультразвукова діагностика
ФВ — фракція викиду
ФЗО — функціональний залишковий об'єм
ФНП- α — фактор некрозу пухлина α
ХМАПО — Харківська медична академія післядипломної освіти
ХНМУ — Харківський національний медичний університет
ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень
цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральна нервова система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧД — частота дихання
ЧСС — частота серцевих скорочень
ШВЛ — штучна вентиляція легень
ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів

Вступ

Проблема виходжування, захворюваності та смертності недоношених немовлят набуває особливої актуальності впродовж останнього десятиріччя. У 2010 році 5 % передчасних пологів відбувалося раніше 28 тижнів, 15 % — між 28-м та 31-м тижнями вагітності, 20 % — на 32-му і 33-му тижнях, а 60–70 % недоношених народжувалися між 34-м та 36-м тижнями гестації (*Giroi D. et al., 2010*). В Україні питома вага передчасних пологів становить близько 5 %, у країнах Євросоюзу — 5–9 %, а в Сполучених Штатах Америки вона досягає 12–13 % (*Goldenberg R.L. et al., 2008; Шунько E.E., 2010*). За даними всесвітніх популяційних досліджень, проведених у 2009 році, за останні 30 років кількість новонароджених із низькою та дуже низькою масою тіла (ДНМТ) зросла на 20 % (*Hajduk P. et al., 2010*). На 2013 рік кількість недоношених дітей залишається високою (*Guidline E.R.S., 2013*).

Недоношені є важливим фактором витрат у галузі охорони здоров'я, що збільшуються експоненційно зі зменшенням гестаційного віку та ваги дитини (*Galambos C. et al., 2010*). Дослідники Інституту медицини США визначили щорічні витрати на лікування та профілактичні заходи для недоношених новонароджених. Так, на медичне обслуговування 550 тисяч недоношених витрачено близько 26 мільярдів доларів, що становить 47 тисяч доларів на одного пацієнта, у той час як на доношеного новонародженого закладами охорони здоров'я щороку витрачається не більше 1000 доларів США (*Wang J. et al., 2010*).

Проблема недоношених дітей в Україні, маючи глибокі корені в патології жінок дітородного віку, переходить на етап акушерського спостереження та порушує питання перегляду точки зору на необхідність пролонгації патологічної вагітності. Вважається, що причинами підвищення народжуваності недоношених є збільшення інфекційної та екстрагенітальної патології в жінок дітородного віку, тенденції до поширеного медичного втручання з метою збереження патологічної вагітності та широке введення екстракорпорального запліднення в матерів із патологією вагітності в анамнезі (*Leparanta O. et al., 2010*).

Дослідниками National Center for Health Statistics США (2009 р.) доведено, що пацієнти, які народились із вагою до 1500 г, мали ризик смерті протягом першого року життя на рівні 25 %. Хворі з масою тіла 1500–2499 г помирали у 2 % випадків. В 1,5 раза нижчий ризик смертності був у хворих із вагою ≥ 2499 г (Tomashek K.M. et al., 2009). Статистика 2013 року свідчить про значне зменшення критичної ваги щодо виживаності практично в 2 рази. Сьогодні 25% ризик летальності мають недоношені з масою < 750 г (Guidline E.R.S., 2013).

Основною причиною смертності недоношених вважають розлади центральної нервової (ЦНС) та респіраторної систем (McIntire D.D. et al., 2008).

Катамнестичні дані спостереження за недоношеними свідчать про незадовільний стан соматичного та психічного розвитку дітей у старшому віці. Вченими департаменту педіатрії Case Western Reserve University (США) у результаті багатовимірної аналізу (2009 р.) доведено зниження показників маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) на 8-му році життя у пацієнтів, які мали бронхолегеневу дисплазію (БЛД). У жінок ці показники досягали середнього рівня між 8-м та 20-м роками життя. Чоловіки залишалися зі зниженим індексом маси тіла до 20 років (Hack M. et al., 2009). За даними Банку розвитку дітей США, недоношені частіше мали імунodefіцитні порушення, страждали від хронічних серцево-судинних захворювань та цукрового діабету в дорослому житті (Child Trends Data Bank, 2009). Вчені Департаменту фоноаудіології (Бразилія) довели дефіцит експресивної, рецептивної слухової та зорової функцій у недоношених дітей (Lamónice D.A. et al., 2010). У недоношених були більш часті прояви екстерналізації й інтерналізації своїх проблем та низька оцінка коефіцієнту інтелекту (IQ) (van Soelen I.L. et al., 2010).

Дослідники Великобританії шляхом обстеження 307 дітей віком від 1 місяця до 11 років довели, що діти з малою масою тіла при народженні в 2 рази частіше переносили синдром бронхіальної обструкції (Fawke J. et al., 2010). Дорослі, які мали масу тіла при народженні, меншу за 2500 г, були схильні до розвитку раку легень (Barker D.J. et al., 2010). Недоношені мали вдвічі вищу захворюваність на астму та в 2,6 раза вищий ризик тяжкої дихальної недостатності (ДН) при загостренні захворювання (Walter M. et al., 2009). За статистичними даними 2013 року, 42 % недоношених масою < 750 г формують групу ризику захворюваності на бронхолегеневу дисплазію, запобігання розвитку якої залежить від правильного ведення постконцептуального етапу виходжування (Guidline E.R.S., 2013). Сучасні дослідження в

неонатальній пульмонології спрямовані на виявлення ранніх маркерів та систематизацію клінічних ознак формування бронхолегеневої дисплазії. Однак труднощі діагностики полягають у важкості відокремлення специфічних симптомів формування бронхолегеневої дисплазії в новонароджених з ознаками асоційованої патології. Зберігається ризик суб'єктивності оцінювання комплексу симптомів хронічної дихальної недостатності та несвоечасності діагностики захворювання в неонатальних стаціонарах.

Таким чином, проблема спостереження за дітьми з бронхолегеневою дисплазією залишається вельми актуальною як у світі, так і в Україні. Ведуться дослідження в напрямку зниження частоти передчасного народжування дітей, моніторингу постнеонатального розвитку дітей на всіх етапах з метою профілактики несприятливих наслідків захворювання. Поряд із цим в Україні дуже мало досліджень стосовно ускладнень недоношеності, до яких входить бронхолегенева дисплазія, а систематизований підхід та стандарти профілактики й лікування бронхолегеневої дисплазії відсутні, недостатньо вивчений стан серцево-судинної системи (ССС) у дітей із БЛД, що значно впливає на частоту, тяжкість та наслідки захворювання в дорослому віці.

Авторами проведено науково-дослідну роботу «Бронхолегенева дисплазія у дітей: маркери кардіореспіраторного ремоделювання, профілактика несприятливих наслідків захворювання», що виконувалась у рамках наукової теми кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (ХНМУ) «Оцінка стану серцево-судинної системи у дітей Харківського регіону» відповідно до загальної програми ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер держреєстрації 0111U001400). Під час дослідження виявлено, що на формування бронхолегеневої дисплазії на сучасному етапі впливали ступінь недоношеності, інфекційні фактори та ведення респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого в постконцептуальному періоді життя. Діти з бронхолегеневою дисплазією мали особливості фізичного розвитку, респіраторної та серцево-судинної системи та потребували систематизованого підходу до моніторингу стану респіраторної системи на кожному етапі спостереження й розвитку.

Навчальний посібник видається в Україні вперше та містить сучасні погляди на питання онтогенезу респіраторної системи, структури і функції сурфактанту, особливості респіраторної системи недоноше-

ного, етіологію та патогенез формування бронхолегеневої дисплазії, класифікацію захворювання, клінічні лабораторні та інструментальні маркери формування БЛД, профілактику бронхолегеневої дисплазії на неонатальному етапі, особливості перебігу та лікування різних форм бронхолегеневої дисплазії, діагностику і лікування ускладнень БЛД.

Для навчання лікарів-інтернів за спеціальностями «неонатологія», «педіатрія», слухачів курсів спеціалізації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), курсантів курсів підвищення кваліфікації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), студентів 6-го курсу педіатричного факультету, як керівництво для щоденної роботи неонатологів, дитячих пульмонологів, педіатрів, лікарів загальної практики, сімейних лікарів, дитячих кардіологів, дитячих анестезіологів.

Загальне уявлення про бронхолегеневу дисплазію та короткі відомості з її історії

Термін «дисплазія» (походить від грецького *dys* — порушення + *plaseo* — утворюю) означає неправильний розвиток органів або частин тіла внаслідок неправильного формування у процесі ембріогенезу та постнатальному періоді окремих частин тіла або тканин організму (Афанасьєва Ю.И. та співавт., 2006). У педіатрії термін дисплазія частіше використовується при характеристиці природжених захворювань та синдромів, тому в більшості лікарів БЛД асоціюється з природженим дефектом. Разом із цим бронхолегенева дисплазія (*bronchopulmonary dysplasia*) означає аномальний розвиток легеневої тканини в ембріональному та постнатальному періодах. З позиції патофізіології бронхолегенева дисплазія — це альтерований онтогенез з активацією профібротичних процесів.

Уперше повідомив про можливість розвитку хронічного захворювання легень у недоношених *W.N. Northway Jr*, який зі своїми колегами у 1967 році описав рентгенограми та патанатомічні висновки 32 недоношених, які потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) та кисневої підтримки протягом 24 годин та більше. Пацієнти мали гестаційний вік 32 тижні та середню масу тіла при народженні 2200 г. Дані дослідження дали підставу для висновків про нове захворювання легень — бронхолегеневу дисплазію, розвиток якого *W.N. Northway Jr* пов'язував із проведенням ШВЛ та використанням 80–100% кисню ≥ 150 годин (*Northway W.N. Jr та співавт., 1967*).

У 1978 році National Heart Lung and Blood Institute субсидував роботу вчених із метою визначення факторів захворювання, передбачаючи її наукове обґрунтування (*Report of Workshop on Bronchopulmonary*

Dysplasia, 1978). Отримані результати дали змогу описати клінічні та рентгенологічні критерії бронхолегеневої дисплазії. Головним критерієм БЛД була потреба в кисні на 28-му добу життя (*Bancalari E.*, 1979). В огляді О'Бордович 1985 року наведені патофізіологічні основи БЛД (*O'Bordovich*, 1985). Визначений високий ризик смертності від бронхолегеневої дисплазії в дітей, які мали малу масу тіла та затримку внутрішньоутробного розвитку (*Stevenson D.K.*, 1994; *Jobe A.H.*, 1999).

Завдяки експериментальним роботам на тваринах (бабуїнах) визначено, що незрілі легені можуть гостро уражатися киснем або механічною вентиляцією, у результаті чого до процесу залучаються альвеолярні та судинні ділянки легень (*Coalson J.J. та співавт.*, 1995, 1998; *Winter W.T. та співавт.*, 1999). Доведено, що 7-денна штучна вентиляція легень новонароджених бабуїнів ≥ 140 діб гестації (звичайний термін вагітності у бабуїнів 180 діб) із концентрацією кисню 100 % різко зменшувала кількість альвеол. Такі самі зміни в легенях були отримані при дослідженні великої популяції новонароджених бабуїнів 125 діб гестації після сурфактантної терапії та вентиляції без використання додаткового кисню. Результати високочастотної осциляторної вентиляції легень у новонароджених бабуїнів були кращими, ніж традиційної вентиляції, — кращі показники газового обміну, механіки зовнішнього дихання, нижчі показники рівня цитокінів (*Coalson J.J.*, 1999; *Yoder B.A.*, 2000). У 2000 році доведено, що ураження легень має оборотну кореляцію з концентрацією кисню в дихальних шляхах (*Wise J.R.*, 2000).

З 1967 до 2000 року доведені основні етіологічні фактори бронхолегеневої дисплазії: високі концентрації кисню в дихальній суміші та жорстка механічна вентиляція. Завдяки значному прогресу в розумінні етіології БЛД у лікуванні вагітних почали використовувати глюкокортикостероїдну терапію для запобігання респіраторному дистрес-синдрому новонароджених. Для лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених із масою тіла ≤ 2000 г ширше використовували сурфактант. У 2000 році доведено небезпечність будь-якої вентиляції, тому подальша стратегія розвитку вентиляційної та кисневої підтримки була спрямована на мінімізацію легеневого ураження (*Naik A.*, *Kallapur S.*, 2000). Запропоноване використання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах через назальні катетери (NCPAP) знизило поширеність БЛД (*Van Marter L.J.*, *Allred E.N.*, 2000). У 2000 році вченими Nashional Institute of Child Health and Human Development запропоновано критерії бронхолегеневої дис-

плазії на основі сатурації кисню та потреби в респіраторній підтримці, за якими досі діагностують тяжкість БЛД (*Walsh M.C., 2004*).

Завдяки використанню м'яких режимів вентиляції, антенатальних кортикостероїдів, сурфактантної терапії з 2000 року бронхолегенева дисплазія рідко діагностується в новонароджених із масою тіла понад 1200 г та гестаційним віком ≥ 30 тижнів (*Goldenberg R.L., Hauth J.C., 2000*). Водночас зросла кількість пацієнтів із новою формою бронхолегеневої дисплазії, що діагностується в недоношених < 32 тижнів гестації з мінімальним ураженням легень. Діти з новою формою бронхолегеневої дисплазії потребують тривалої оксигенотерапії в перші декілька тижнів життя (*Charafeddine L., 1999; Овсянніков Д.Ю., 2010*). Легені у дітей із новою БЛД піддаються меншому фіброзу та більшою мірою однорідній гіперінфляції, а великі та дрібні дихальні шляхи залишаються вільними від епітеліальної метаплазії, гіпертрофії гладкої мускулатури та фіброзу (*Hussian N.A., 1998; Овсянніков Д.Ю., 2010*). Доведено роль хоріоамніоніту та сепсису у формуванні нової бронхолегеневої дисплазії (*Watterberg K.L., 1996; da Costa S.P., 2010; Polglase G.R., 2010*).

Бронхолегенева дисплазія досі залишається головною проблемою акушерства, становлячи основу перинатальної смертності, віддаленої респіраторної захворюваності та серцево-судинної патології (*Goldenberg R.L., Hauth J.C., 2000*). Останнім часом одним із головних напрямків респіраторної медицини вважається прогнозування розвитку та катамнез бронхолегеневої дисплазії. У 2011 році *M.M. Laughon* запропонував алгоритм прогнозування розвитку бронхолегеневої дисплазії на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу життя залежно від типу респіраторної підтримки (*Laughon M.M., 2011*). Продовжуються пошуки критеріїв прогнозу БЛД. Перспективні дослідження сигнальних рецепторів росту легень та можливості точкового впливу на них як альтернативи використання глюкокортикостероїдів (ГКС). Ведуться дослідження щодо визначення регулюючих генів, маркерів ураження окремих структур легень, розробка лікувальних заходів, нових клінічних тестів функціонального стану легень у дітей з БЛД. Вивчається роль спадковості в розвитку бронхолегеневої дисплазії в людини. Проводиться розробка стандартів, що ґрунтуються на клінічних дослідженнях, на рівні пульмонологічних відділень.

Таким чином, питання діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії не втрачають своєї актуальності, а дослідження в напрямку запобігання несприятливих прогнозів відкривають перспективи розробки нових стратегій лікування БЛД.

Сучасні погляди на онтогенез респіраторної системи

2.1. Стадії онтогенезу легень

Органогенез респіраторного тракту — складний процес диференціювання зародкових листків і мезодерми, який контролюється генетично запрограмованою координованою передачею сигналів. На початкових стадіях розвитку клітини ембріона неспецифічні й здатні створювати декілька тканин. З приєднанням комітування починається гальмування можливих шляхів розвитку клітин із тенденцією до їх спеціалізації. У результаті блокування й деблокування ізольованих генів виникають морфологічні та хімічні відмінності між клітинами організму, що мають однаковий геном. Організація та розміщення клітин забезпечують правильну будову легенів (Афанасьєва Ю.І., Кузнецов С.Л., Юріна Н.О., 2006; Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Волосовець О.П., 2007). В ембріогенезі на основі анатомічних і гістологічних ознак виділено п'ять стадій (рис. 2.1) (Афанасьєва Ю.І., Кузнецов С.Л., Юріна Н.О., 2006).

Ранні (ембріональна і псевдогландулярна) стадії формування дихальних шляхів змінюються каналікулярною, саккулярною та альвеолярною стадіями, що характеризуються зменшенням мезенхіми й васкуляризації для формування альвеолярно-капілярної мембрани.

Народження доношеної дитини не свідчить про закінчення розвитку легенів. Існує постійний складний процес їх росту, що дозволяє збільшити розмір дихальних шляхів і площу альвеол

(Wigglesworth J.S., 2007). У доношеного новонародженого близько 50 млн альвеол з потенціалом до збільшення їх числа до 300 млн і площі з 3 до 70 м². Відомо більше ніж 40 різних типів клітин у легені з різними функціями. Яким чином вони контактують, поки досконально невідомо.

Ембріональна стадія

Ембріональна стадія розвитку легенів триває 3–7 тижнів і починається на 21-шу добу з випирання нижнього відділу передньої кишки під глотковою кишенею з утворенням гортанотрахеальної борозни (рис. 2.2) (Афанасьєва Ю.І., Кузнецов С.Л., Юріна Н.О., 2006).

Гортанотрахеальна борозна виділяється від кишки й перетворюється на гортанотрахеальну трубку на 28-му добу (Афанасьєв-

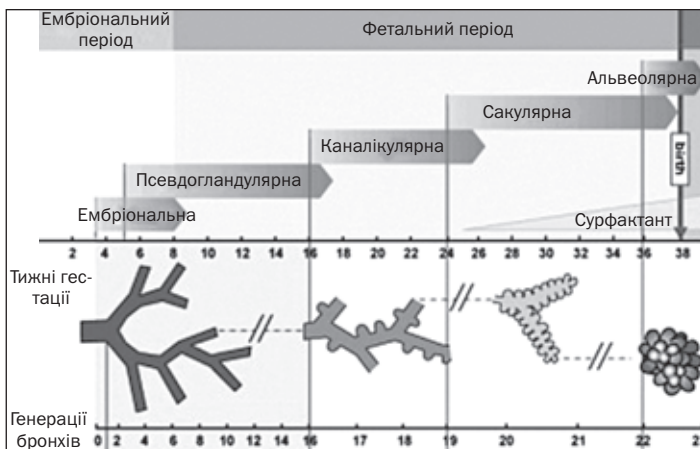


Рисунок 2.1. Стадії онтогенезу легень людини

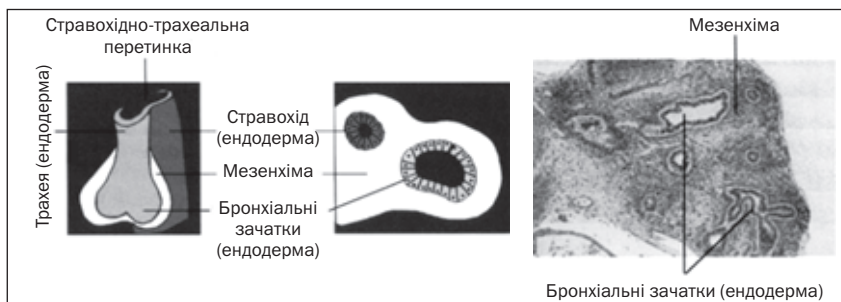


Рисунок 2.2. Ембріональна стадія розвитку легень людини

ва Ю.І., Кузнецов С.Л., Юріна Н.О., 2006; Wigglesworth J.S., 2007). Гортань утворюється з краніального відділу, трахея — з каудального. З 33 діб каудальний кінець труби розширюється й ділиться на правий та лівий зачатки — початок головних бронхів і легень. Лівий зачаток спрямований латерально й завжди менший за правий, правий — каудально. Асиметрія проявляється і в розподілі на частки.

Перший дихальний рух може бути зареєстрований наприкінці ембріонального періоду. Однак ці дихальні рухи парадоксальні тим, що коли діафрагма скорочується, грудна клітка втягується, і навпаки. Даний факт цікавий для вивчення ролі в координації руху грудної клітки й діафрагми нарівні з рестрикцією легень, у виникненні дихання типу «гойдалки» у глибоко недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом.

Зачаток легенів забезпечується кров'ю через парні сегментарні артерії, що входять до дорсальної частини аорти. Поступово легеневі капіляри втрачають зв'язок із сегментарними артеріями, і їх забезпечення кров'ю відбувається

через гілки легеневої артерії (ЛА), що розміщені за поділом дихальної трубки (рис. 2.3). Анастомози між системою легеневої та бронхіальної артерій зберігаються до народження й функціонують у недоношених на перших тижнях життя, що обумовлює ризик шунтування крові.

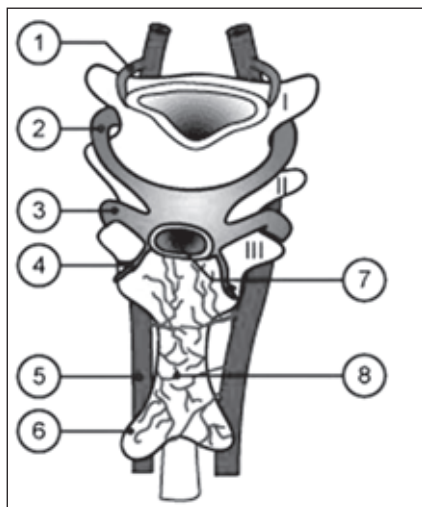


Рисунок 2.3. Формування системи кровообігу легень людини: 1 — 1-ша аортальна дуга; 2 — 2-га аортальна дуга; 3 — 3-тя аортальна дуга; 4 — 4-та аортальна дуга; 5 — дорсальна аорта; 6 — бронхіальні бруньки; 7 — аортальні мішечки

Псевдогландулярна стадія

Псевдогландулярна стадія триває з 7-го по 16-й тиждень із формуванням повітроносних шляхів до термінальних бронхіол (близько 25 тис.). Хрящі, гладка мускулатура утворюються з мезенхіми (рис. 2.4).

Хрящова тканина розвивається навколо дихальних шляхів і гладкої мускулатури.

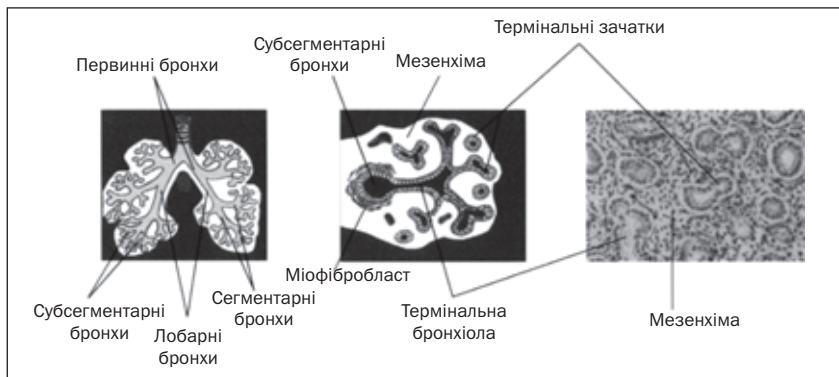


Рисунок 2.4. Псевдогландулярна стадія розвитку легенів людини

З 8-го по 9-й тиждень гестації формується дистальна циркуляція, що з'єднує проксимальну легеневу артерію з венами опору (Wigglesworth J.S., 2007). На даний час визначено, що периферичні частини легені взаємопов'язані тільки з легеневою артерією. Стан бронхіальних також важливий для легеневої диференціації.

Каналікулярна стадія

Каналікулярна стадія (16–24-й тижні) характеризується утворенням каналів у мезенхімі легені (рис. 2.5). На 16-му тижні закінчується формування бронхів 20–24-го порядку (Wigglesworth J.S., 2007). Розвиваються термінальні бронхіоли й ацинуси — газообмінні структури легень. Кожен ацинус складається з 3–4 респіраторних бронхіол, альвеолярної протоки, альвеолярних сакул альвеол. Спочатку майбутні ацинуси вистелені кубічним епітелієм. На 20-му тижні починають з'являтися гранулярні пневмоцити — альвеолоцити¹.

На 19–20-му тижні виникає контакт мембран альвеол і капілярів, що є основою постнатального життя (Wigglesworth J.S., 2007). До 24-го тижня альвеолярно-капілярний бар'єр недостатній. Альвеолоцити I типу покривають 95 % поверхні альвеол (рис. 2.5). За-

¹ Альвеолоцити I типу — плоскі, або респіраторні, покривають більшу частину (95–97 %) поверхні альвеол, є компонентом аерогематичного бар'єру, через них здійснюється газообмін. Мають неправильну форму і стоншену цитоплазму (менше 0,2 мкм), яка містить слаборозвинені органи й велику кількість піноцитозних бульбашок. Пов'язані між собою і з альвеолоцитами II типу щільними сполуками. Ці клітини дуже чутливі до токсичних речовин.

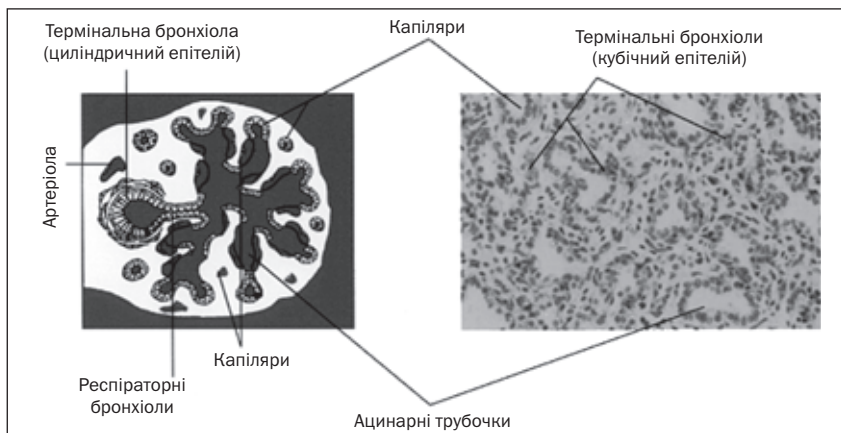


Рисунок 2.5. Каналікулярна стадія розвитку легенів людини

лишок площі займають альвеолоцити II типу, з розвиненим комплексом Гольджі, мітохондріями¹. Основна функція альвеолоцитів II порядку — продукція сурфактанту, що складається з фосфоліпідів (головним чином дипальмітоїлфосфатидилхоліну), утворюючи тонку плівку та зменшуючи поверхневий натяг альвеол. Сурфактант з'являється у плодів масою 500–1000 г.

Дефіцит сурфактанту тим більший, чим менший гестаційний термін новонародженого, і є причиною респіраторного дистрес-

¹ Альвеолоцити II типу — великі, або гранулярні. Кількість їх приблизно дорівнює кількості альвеолоцитів I типу, серед альвеолоцитів I типу вони лежать поодинокі або дрібними групами, покривають 2–5 % поверхні альвеол. Мають округлу або кубічну форму, виступають у просвіт альвеол, на поверхні мають мікрворсинки. У цитоплазмі альвеолоцитів II типу багато мітохондрій, добре розвинений апарат Гольджі та інші органели, серед яких найбільш характерні осмофільні тільця, оточені мембраною. Останні складаються з електронно-щільної шаруватої речовини, що включає фосфоліпіди, білкові та вуглеводні компоненти. Пластинчасті тільця, подібно секреторним гранулам, виділяються з альвеолоцитів II типу й утворюють на поверхні альвеолярного епітелію сурфактантну плівку завтовшки 0,05 мкм. Крім вироблення сурфактанту альвеолоцити II типу виконують й інші функції: регуляція транспорту води та іонів через альвеолярний епітелій; синтез і секреція інтерферону й лізоциму; участь в обміні ксенобіотиків; є камбіальними елементами альвеолярного епітелію; знешкодження окиснювачів.

Альвеолоцити III типу — щіткові. Відрізняються наявністю на апікальній поверхні коротких мікрворсинок, а в цитоплазмі — численних везикул і пучків мікрофібрил. Передбачається, що альвеолоцити III типу здійснюють всмоктування рідини й концентрують сурфактант. Також висловлюється припущення про їх нейросекреторну функцію, хеморецепцію.

синдрому новонароджених, який потребує збільшення тиску й об'єму повітряної суміші в дихальних шляхах, що призводить до формування бронхолегеневої дисплазії.

Сакулярна стадія

Сакулярна стадія починається з 24-го тижня й характеризується потенціалом до зростання числа альвеол і площі респіраторної поверхні легенів. Здорові доношені новонароджені народжуються в альвеолярній стадії. У недоношених дітей сакулярна фаза проходить позаутробно, що порушує нормальний хід онтогенезу. Гальмування росту альвеол, ймовірно, призводить до затримки онтогенезу в сакулярній стадії, відсутність адекватної васкуляризації й чітких перегородок між ацинусами призводить до тривалого збереження інтерстиціальних порушень.

Сакулярна стадія триває від 24-го до 36-го тижнів гестації й характеризується диференціюванням і дозріванням легеневих структур, формуванням на кінцях альвеолярних ходів мішечків — тонкостінних однокамерних альвеол (рис. 2.6) (Афанасьєва Ю.І., Кузнецов С.Л., Юріна Н.О., 2006).

Наприкінці 27-го тижня утворюється близько 25 тис. термінальних бронхіол. Протягом сакулярної стадії поступово зменшується інтерстицій, формуються термінальні гребені.

Термінальні гребені є джерелом альвеол і морфологічно являють собою дрібні виступи вздовж основної перегородки, які роз-

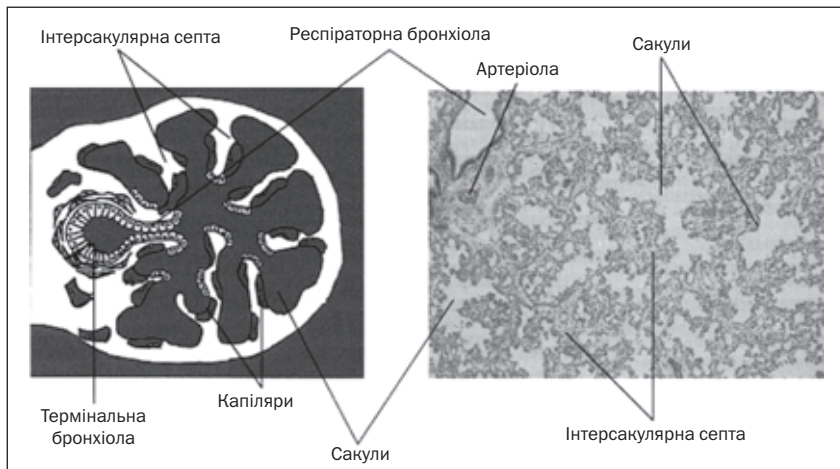


Рисунок 2.6. Сакулярна стадія розвитку легенів людини

поділяються на більш дрібні альвеоли, що розмежовані вторинною перегородкою. Зростання альвеол тісно пов'язане з еластином і протеогліканами інтерстицію, які є субстратом для альвеолярної тканини, що індукується активацією сигнальних рецепторів і ростових факторів.

Саме гальмування потенціалу термінальних гребенів у глибоко недоношених дітей призводить до пригнічення легеневого онтогенезу й обумовлює клініку нової форми БЛД. Тому більшість досліджень причин формування нової БЛД і розробки лікування даного захворювання спрямовані саме на сакулярну стадію.

У сакулярну стадію відбувається постійне диференціювання I і II типів альвеолярних клітин — дистального дихального епітелію. Існує ряд доказів, що клітини Клара і II тип альвеолярних клітин є первинними клітинами — попередниками легеневого епітелію після пошкодження¹.

Альвеолярна стадія

Альвеолярна стадія зазвичай починається після народження і триває до 3 років (згідно з деякими джерелами — до 8 років) (*Cirulli V., Yebra M., 2008*). У перші шість місяців кількість альвеол збільшується суттєво, а до 1,5 року утворюються вторинні перегородки. Основним завданням онтогенезу в альвеолярну стадію є збільшення кількості, поглиблення й розширення альвеол, зміцнення стінки капілярів. Зростання дихальних шляхів відбувається пропорційно росту альвеолярно-капілярної тканини, через утворення численних гребенів у мішечках, які збільшуються за рахунок їх внутрішньої поверхні (*рис. 2.7*).

З 26-го тижня капілярна мережа легенів тісно змикається з альвеолами, що забезпечує здатність до ефективного газообміну. Уль-

¹ Клітини Клара були описані в 1937 році Максом Кларом (1899–1966), на честь якого вони й були названі. Макс Клар був нацистським лікарем, який використав останки жертв Третього рейху для своїх досліджень у Лейпцигу, у тому числі для роботи, що призвела до відкриття клітин Клара. Клітини Клара — це опуклі клітини з короткими мікроворсинками, знайдені в бронхіолах легень, у війчастому епітелії. Клітини Клара можуть виділяти глікозаміноглікани, щоб захищати епітелій бронхіол. Якщо кількість келихоподібних клітин зменшується, кількість клітин Клара зростає. Головна функція клітин Клара — захист епітелію бронхіол. Захист здійснюється через виділення деяких речовин, зокрема секреторного білка клітин Клара (CCSP — Clara Cell Secretory Protein) і речовини, схожої на один із компонентів сурфактанту легень. Клітини Клара також відповідальні за зниження токсичності шкідливих речовин, що проникають у легені при вдиху. Відбувається це за допомогою цитохрому P450. Клітини Клара також виступають у ролі стовбурових клітин, диференціюючись у війчасті клітини епітелію, щоб відновлювати епітелій бронхіол.

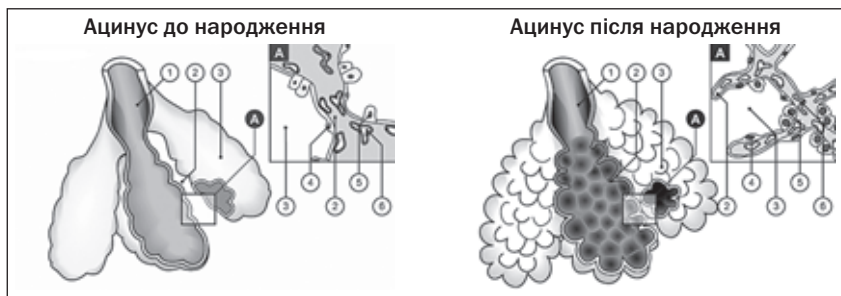


Рисунок 2.7. Альвеолярна стадія розвитку легенів людини: 1 — альвеолярна протока; 2 — первинна/вторинна перегородка; 3 — альвеолярні сакули/альвеоли; 4 — пневмоцити I типу; 5 — пневмоцити II типу; 6 — капіляри

траструктурні дослідження показують, що альвеоли оточені еластичними волокнами, що утворюють інтерстиціальні перегородки між капілярними мережами.

Розвиток артерій супроводжується прогресивним збільшенням їх просвіту, який спочатку не перевищує кілька мікрометрів. Просвіт часточкових артерій збільшується з 10-го тижня, а термінальних і респіраторних артеріол — тільки з 36–38-го тижнів.

2.2. Молекулярні основи онтогенезу легень

До сьогодні тривають пошуки молекулярних мішеней активації росту альвеолярних гребенів для поліпшення виживаності та якості життя дітей із новою бронхолегеневою дисплазією. Закладання, розгалуження й ріст легенів відбуваються під впливом мезенхіми. Це показано на експериментах, у яких трахеальний епітелій починає розгалужуватися, якщо його вирощують на шарі мезенхіми (Santos I.S., Matijasevich A., Silveira M.F., 2008). Знайдено скупчення рецепторів білка внутрішнього сигнального шляху (Wnt/ β -catenin-2) у тому місці передньої кишки, де надалі формуються легені. Активація Wnt/ β -catenin-2 перепрограмує розвиток стравоходу на легені через транскрипційні сигнали, активуючи Nkx2.1 (NK2 homeobox) для стимуляції ростових факторів (Chen H., 2005). Таким чином, Nkx2.1 функціонує як майстер-ген, що індукуює й підтримує диференціацію епітеліальних клітинних ліній. Ірландські дослідники в 2010 році через 3D-томографію ле-

генів мишей виявили зв'язок експресії транскрипційного фактора диференціації (Foxa2) (HNF3 β) на епітеліальних клітинах і фактора росту фібробластів-10, який впливає на поділ бронхіальних зачатків (Cirulli V., Yebra M., 2010). Для регуляції онтогенезу легенів важливий рівень Achaete-Scute гомолог-1 (Ascl1), пронейрального фактора транскрипції «спіраль — петля — спіраль», що важливий для розвитку нейроендокринних клітин (PNECs), хоча вони являють собою лише невелику частину інтерстицію. Важливий не тільки якісний склад транскрипційних сигналів, а й час їх активації. Клітини Клара, помічені на 9,5 день ембріонального періоду, формували альвеоли й дихальні шляхи, тоді як на 11,5 добу — тільки дихальні шляхи (Santos I.S., Matijasevich A., Silveira M.F., 2008).

Доведено, що, згідно з загальним принципом формування патерна, клітини, розташовані вздовж градієнта сигналу, поділяються відповідно до фенотипу, причому скупчення специфічних клітин у певній зоні обумовлює активацію зростання епітелію або мезенхіми. Більше того, зростання дистального і проксимального відділів визначається специфічними клітинами й сигналами. Наприклад, клітини Клара загалом відповідають за повітроносний сегмент легенів, а макрофаги розташовані переважно в дистальній частині і забезпечують формування респіраторного відділу. Визначено, що макрофаги є індукторами зростання мезенхіми й епітелію на периферії. Уведення макрофагального колонієстимулюючого фактора 1 (MCSF-1) новонародженим мишам сприяло збільшенню кількості макрофагів і багатого цистеїном протеїну, що знайдений у зоні запалення (Fizz-1) (Retnla), інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1). Fizz-1 є важливим медіатором альвеоло-, ангиогенезу, а також активатором виробництва сурфактанту. IGF-1 посилює альвеоларизацію у присутності ретиноевої кислоти й дексаметазону. Інтерстиціальні фібробласти виробляють позаклітинний матеріал в інтрадуктальний і інтрасакулярний простори (Groenman F., 2007).

У сакулярну стадію секреторний білок клітин Клара і нуклеарний транскрипційний фактор (HFN-4) впливають на клітини, локалізовані в проксимальній частині легенів, що доводить їх роль як дозозалежного фактора сигналізації зростання трахеї й бронхів. Рецептори тиреоїдного транскрипційного фактора 1, судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і трансформуючого фактора росту (TGF) 1 β виявляються в дистальній частині легені й зумовлюють зростання альвеол (Galambos C., Levy H., 2010; Minoo P., 2010).

Таким чином, будь-які зміни сигналізації можуть порушувати структурування осі легенів. Доведено роль генних транскрипційних факторів Номеобох у проксимально-дистальній орієнтації легенів. Номеобох-4 і Номеобох-3 відповідає за проксимальне й дистальне розгалуження, а Номеобох-2 і Номеобох-5 — тільки за дистальні ділянки. Номеобох-5 індукується ретиноевою кислотою, у той час як негативно регулюється TGF- β , VEGF і епідермальний фактор росту (EGF). Фактор росту фіброblastів (FGF) регулює альвеоляризацію, стимулює синтез еластину, гладком'язових волокон міофіброblastами й паренхіми. TGF- β , будучи регулятором позаклітинної матриці, активації відкладення колагену, фібронектину й протеогліканів, інгібує проліферацію епітеліальних клітин, які локалізуються на кордоні епітеліальних і мезенхімальних клітин, особливо навколо бронхоальвеолярних проток. При гіперпродукції TGF- β порушується регуляція TGF- β /Smad, що сприяє затримці альвеолярного зростання (*Hajduk P., 2010; Leppäranta O., 2010*). Крім цього, TGF- β через активацію N-Мус (мієлоцитоматозні вірусні онкогени) відіграють роль підтримки клітин легенів у недиференційованому стані і пригнічують розгалуження дихальних шляхів.

Визначена медіаторна роль цинкового пальчикового протеїну (Gli) 2 і 3 в активації трансдукційних сигналів на фактори росту (TGF- β 1 і FGF-7, FGF-10) (*Morrissey E.E., 2009; Rutter M., 2010*). Активовані фактори росту є тригерами правильного поділу бронхів через Netrin-1 і Netrin-4 (протеїн нетрин) рецептори епітеліальних клітин і протеїн Semaphorin-3а мезенхіми, який відповідає за формування ацинусів. Блокада рецепторів до TGF- β 1, FGF-7, FGF-10 порушує взаємодію епітелію й мезенхіми, поділ бронхів і формування ацинусів, зменшує періальвеолярну мезенхіму, що відповідає за газообмін (*Morrissey E.E., 2009; Rutter M., 2010*).

VEGF відіграє важливу роль у формуванні адекватно функціонуючої перфузії в ході ембріогенезу й у ранньому постнатальному періоді. Індуктором експресії VEGF є гіпоксія. Учені виявили зв'язок активації гіпоксіяіндукованого фактора з активацією VEGF в ембріона (*Rutter M., 2010*). Ймовірно, помірна гіпоксія активує зростання легеневих судин у недоношених дітей. Проте до цього часу не виявлено залежності ступеня гіпоксії від рівня VEGF, впливу ростового фактора на правильність ангиогенезу, що важливо для тактики ведення дітей із новою формою БЛД. Відомий вплив факторів транскрипції (TF), мікро-РНК-221 та про-

ангіогенних мікро-РНК-130а на розвиток судин бронхів у легенях плода миші. Неправильна експресія VEGF викликає аномалії морфогенезу судин легенів, дистальних каналців і ацинарної мезенхіми (Кетлинский С.А., 2008; Harkaitz B., 2008).

Інтерстиційний простір — матриця, що відіграє важливу роль для росту й диференціювання легенів. Характерною особливістю БЛД є можливість відновлення міжклітинних взаємин і репарації легеневої тканини в альвеолярній стадії онтогенезу. Разом із тим у частини дітей зберігається зменшений респіраторний простір, у частини — профіброзуюча направленість, а в деяких пацієнтів загострення захворювання перебігає з перевагою інтерстиційного компонента й обструкції бронхіол.

Нарівні з тим дослідження стану інтерстицію, наведені в літературі, здебільшого проведені на тваринах. Поки недостатньо даних для з'ясування основних механізмів гальмування онтогенезу легенів, не знайдений ланцюг регуляторних сигналів і цитокінів, відповідальних за зростання альвеол і судин у дітей із БЛД. Навіть у новій формі має місце фіброзування легеневої тканини, ймовірною причиною якого є запалення. Таким чином, дослідження функції та потенціалу інтерстицію легень досить актуально для з'ясування причин позаутробного гальмування онтогенезу легень із метою запобігання зниженню життєвого об'єму легенів і розвитку дифузійно-перфузійних порушень при новій формі бронхолегеневої дисплазії.

Питання для самоконтролю

1. Опишіть стадії онтогенезу легень.
2. Охарактеризуйте ембріональну та псевдогландулярну стадії розвитку легень.
3. Охарактеризуйте каналікулярну стадію розвитку легень.
4. Опишіть структуру та функцію альвеолоцитів I типу.
5. Опишіть структуру та функцію альвеолоцитів II типу.
6. Охарактеризуйте сакулярну стадію розвитку легень, роль цитокінового оточення.
7. Охарактеризуйте альвеолярну стадію розвитку легень.
8. Опишіть клітини Клара, їх структуру та функції.

9. Опишіть роль судинного ендотеліального фактора росту в онтогенезі легень.

10. Що таке інтерстиційний простір? Охарактеризуйте його роль у легеневому онтогенезі.

Тестові завдання

1. Оберіть правильну послідовність стадій онтогенезу легень у людини.

A. Псевдогландулярна — ембріональна — каналікулярна — сакулярна — альвеолярна.

B. Ембріональна — каналікулярна — альвеолярна — сакулярна — псевдогландулярна.

C. Ембріональна — псевдогландулярна — каналікулярна — сакулярна — альвеолярна.

D. Каналікулярна — ембріональна — псевдогландулярна — альвеолярна — сакулярна.

E. Ембріональна — псевдогландулярна — каналікулярна — альвеолярна — сакулярна.

2. Яка кількість альвеол у доношеного новонародженого?

A. Близько 100 млн альвеол.

B. Близько 300 млн альвеол.

C. Близько 50 млн альвеол.

D. Близько 500 млн альвеол.

E. Дитина народжується з тією ж кількістю альвеол, що й у дорослих.

3. Ембріональна стадія розвитку легень починається:

A. З утворення стравохідно-трахеальної борозни.

B. Утворення гортані.

C. Утворення бронхів.

D. Утворення гортанотрахеальної борозни.

E. Утворення правого й лівого зачатків.

4. Псевдогландулярна стадія закінчується формуванням:

A. Альвеол.

B. Термінальних бронхіол.

C. Сегментарних бронхів.

D. Каудальної трубки.

E. Бронхіальних зачатків.

5. У каналікулярну стадію ацинус формують:

- A. 1–2 респіраторні бронхіоли, альвеолярні сакули, альвеоли.
- B. 5–6 респіраторних бронхіол, альвеолярна протока.
- C. Респіраторні бронхіоли, альвеолярні сакули.
- D. 3–4 респіраторні бронхіоли, альвеолярна протока, альвеолярні сакули.
- E. 3–4 респіраторні бронхіоли.

6. Недоношені діти народжуються:

- A. В альвеолярну стадію.
- B. В каналікулярну стадію.
- C. На межі між псевдоглангулярною й каналікулярною стадією.
- D. У період формування зачатків бронхів.
- E. У сакулярну стадію.

7. Які клітини продукують сурфактант?

- A. Альвеолоцити II типу.
- B. Альвеолоцити I типу.
- C. Клітини Клара.
- D. Щіткові альвеолоцити.
- E. Циліндричний епітелій.

8. Оберіть найбільш точне закінчення фрази: «Молекулярні основи онтогенезу легень полягають...»:

- A. У незапрограмованій, некоординованій передачі сигналів.
- B. Блокуванні й деблокуванні ізольованих генів, цитокіновому мікрооточенні.
- C. Активації тільки ростових факторів.
- D. Впливі оточуючого середовища.
- E. Всіх перерахованих вище факторах.

Сурфактант (компоненти, синтез, функції)

Сурфактант — ліпідно-білковий комплекс, що покриває плівкою альвеоли й має властивість знижувати їх поверхневий натяг. Сурфактант продукується альвеолоцитами II типу. Основу сурфактанту становлять фосfolіпіди (переважно дипальмітоїлфосфатидилхолін). Будова сурфактанту наведена на *рис. 3.1*.

Компоненти сурфактанту:

- власне сурфактант — поверхнево-активна плівка у вигляді одношарової мономолекулярної мембрани, розташована в альвеолах, альвеолярних ходах і респіраторних бронхіолах 1—3-го порядку;

- гіпофаза (підстильний гідрофільний шар) — рідке середовище, розташоване під зрілим сурфактантом, заповнює нерівності власне сурфактанту й містить резервний зрілий сурфактант; осмofільні тільця і їх фрагменти (продукти секреції альвеолоцитів II типу); макрофаги.

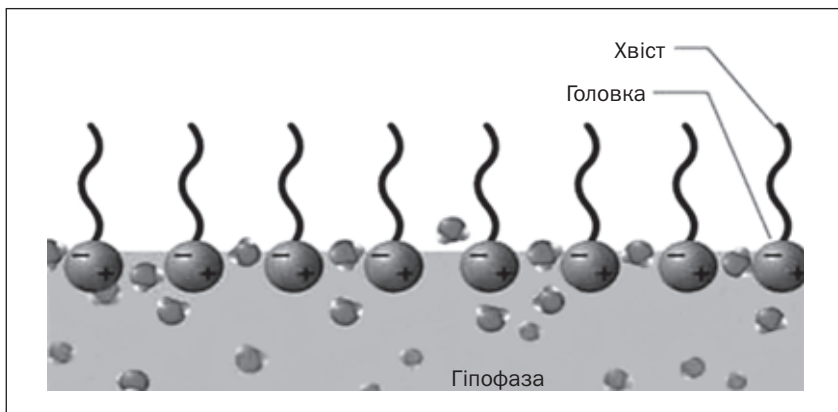


Рисунок 3.1. Будова сурфактанту

3.1. Синтез сурфактанту

Існують два шляхи синтезу основного фосфоліпідного компонента сурфактанту — фосфатидилхоліну:

- метилювання фосфатидилетаноламіну за допомогою метилтрансферази;
- синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансферази.

Установлено, що до 35-го тижня внутрішньоутробного розвитку синтез сурфактанту в основному здійснюється через метилювання етаноламіну, а пізніше — за допомогою фосфатидилхолінтрансферази. Перший шлях синтезу сурфактанту легко виснажується під впливом гіпоксії, ацидозу, гіпотермії. Тому вважають, що повністю система сурфактанту дозріває на 35–36-му тижнях внутрішньоутробного розвитку (*Lucas M.G., 2008*). У дитини, народженої до цього терміну, наявні запаси сурфактанту забезпечують початок дихання й формування функціонального залишкового об'єму (ФЗО) легень, але через його незрілість, відставання синтезу сурфактанту від темпів його розпаду виникає брак цієї речовини. Дефіцит сурфактанту призводить до спадання альвеол на видиху, різкого зростання роботи дихальних м'язів, оскільки через нестачу функціонального залишкового об'єму легень, підвищеної їх жорсткості зусилля, необхідні для кожного наступного роздування легень, повинні бути такими ж, як і для першого подиху. Крім того, унаслідок спадання альвеол безперервного газообміну в легенях не відбувається, що провокує розвиток гіпоксемії й гіперкапнії. Поряд із фосфатидилхоліном для нормального функціонування сурфактанту мають значення й інші компоненти, особливо фосфатидилгліцерин і фосфатидилінозитол. Наприклад, у недоношених дефіцит фосфатидилгліцерину є фактором ризику смерті від респіраторного дистрес-синдрому. При низькому рівні лецитину в навколоплідних водах, але нормальному вмісті фосфатидилгліцерину респіраторний дистрес-синдром не розвивається (*Николаев А.Я., 2007; Афанасьева Ю.И., Кузнецова С.Л., Юрина Н.А., 2006*).

3.2. Функції сурфактанту

Сурфактант:

- захищає альвеолярний епітелій від пошкоджень;

- сприяє мукоциліарному кліренсу;
- має бактерицидну активність проти грампозитивних мікробів і стимулює макрофагальну реакцію в легенях;
- стабілізує термінальний повітряновмісний простір¹;
- бере участь у регуляції мікроциркуляції в легенях і проникності стінок альвеол, перешкоджає розвитку набряку легенів.

Важливу роль відіграють білки сурфактанту². Найбільш важливим серед цих білків є сурфактантний протеїн В, бо його спадковий або вроджений дефіцит є летальним для людини. Успадковується дефіцит SpB за автосомно-рецесивним типом і проявляється в доношених дітей клінічною картиною типового респіраторного дистрес-синдрому недоношених. Замісна терапія сурфактантом при спадковому дефіциті справляє лише транзиторний ефект, радикальне лікування — трансплантація легенів.

3.3. Утворення сурфактанту

Сурфактант починає вироблятися у плода з 20–24-го тижня внутрішньоутробного розвитку альвеолярними клітинами II типу. Він накопичується в них як осмофільні гранули, що мігрують на поверхню альвеол, де утворює тонку плівку — гіпофазу.

¹ Сурфактант утворює поверхнево-активну плівку та змінює поверхневий натяг залежно від радіуса альвеол. При збільшенні радіуса альвеол на вдиху поверхневий натяг зростає до $40\text{--}50 \cdot 10^{-3}$ Н/м, істотно підвищуючи еластичний опір диханню. При малому діаметрі альвеол натяг знижується до $1\text{--}5 \cdot 10^{-3}$ Н/м, що забезпечує стабільність альвеол на видиху.

² Білки сурфактанту А (Sp-A) і D (Sp-D) гідрофільні, вони залучаються до захисних механізмів організму дитини (не містяться в сурфактанті легенів тварин), а протеїни В (Sp-B) і С (Sp-C) — гідрофобні, вони знижують поверхневий натяг альвеол за рахунок стимуляції абсорбції фосфоліпідів на поверхні аерогематичного бар'єра і сприяють рівномірному розподілу сурфактанту на поверхні альвеол. Sp-A кодований двома тісно зв'язаними високополіморфними генами на 10-й хромосомі в ділянці q22-q23. Чотири алелі Sp-A1 і п'ять алелей Sp-A2 зустрічаються з середньою частотою (фінська популяція), тоді як інші 30 алелей виявляються рідше. Sp-B сприяє поверхневій абсорбції ліпідів та посилює здатність фосфоліпідів знижувати поверхневий натяг в альвеолах. Sp-B ген локалізований у хромосомі 2 p12-p11.2 і складається з 79 амінокислот (2 % маси сурфактанту). Дефіцит Sp-B найбільш поширений та успадковується за автосомно-рецесивним типом за умови мутації обох алелей. Найбільш поширена мутація включає 2 базові вставки в кодон 121 (121ins2), у результаті чого виникає мутація зі зсувом рамки читування і передчасно стоп-кодон. Sp-C ген локалізований на короткому плечі 8-ї хромосоми. Sp-D ген локалізується на 10-й хромосомі в районі q22-q23 поруч із генами сурфактанту Sp-A. SpA з'являється в навколоплідній рідині людини на 19-му тижні гестації, а SpB — на 31-й; надалі рівень їх безупинно наростає (Афанасьєва Ю.И., 2006).

У першу чергу сурфактант утворюється у верхніх частках легень, а потім — у нижніх. На 36-му тижні гестації кількість сурфактанту достатня для забезпечення дихання. Інтенсивний викид сурфактанту відбувається в момент пологів, що сприяє процесу первинного розправлення легень. Період напіврозпаду сурфактанту — 10–20 годин (*Lucas M. G., 2008*).

3.4. Інгібітори та інактиватори синтезу сурфактанту

— Холодова травма, у тому числі при використанні при штучній вентиляції легень невіддільної киснево-повітряної суміші;

- ацидоз;
- гіпоксемія або гіпероксія;
- гіповолемія;
- поліцитемія;
- баротравма й волюмотравма легенів;
- плазмові протеїни;
- інфекції.

Перераховані фактори пошкоджують альвеоли, активують синтез прозапальних цитокінів, систему комплементу й хемокінів (анафілотоксинів, брадікініну та ін.), що призводить до підвищеної проникності ендотелію й набряку альвеол.

Питання для самоконтролю

1. Що являє собою сурфактант? Назвіть компоненти сурфактанту.
2. Опишіть шляхи синтезу сурфактанту.
3. Яку роль відграють протеїни сурфактанту?
4. Опишіть інгібітори та активатори синтезу сурфактанту.
5. Який механізм утворення сурфактанту?

Тестові завдання

1. Основою сурфактанту є:

- А. Протеїни.
- В. Вуглеводи.

- C. Фосфоліпіди.
- D. Колаген.
- E. Еластан.

2. Визначте шляхи синтезу сурфактанту.

- A. Метилування етаноламіну та фосфорилування моносахаридів.
- B. Катаболізм амінокислот, глюконеогенез та синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансфери.
- C. Трансамінування амінокислот та метилування етаноламіну.
- D. Гліколіз та синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансфери.
- E. Метилування етаноламіну та синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансфери.

3. Оберіть функції, що виконує сурфактант.

- A. Стабілізує термінальний повітровмісний простір, утворюючи поверхнево-активну плівку.
- B. Захищає альвеолярний епітелій від пошкоджень.
- C. Має бактерицидну активність проти грампозитивних мікробів і стимулює макрофагальну реакцію в легенях.
- D. Бере участь у регуляції мікроциркуляції в легенях і проникності стінок альвеол, перешкоджає розвитку набряку легенів.
- E. Усі перераховані вище функції.

4. Сурфактант починає синтезуватися:

- A. З 20–24-го тижня гестації.
- B. 12-го тижня гестації.
- C. 33–35-го тижня гестації.
- D. 35–36-го тижня гестації.
- E. Після народження.

5. Завдяки яким протеїнам сурфактанту знижується поверхневий натяг альвеол?

- A. Протеїни B (Sp-C).
- B. Протеїни A (Sp-A) і D (Sp-D).
- C. Протеїни B (Sp-B) і C (Sp-C).
- D. Протеїни A (Sp-A).
- E. Протеїни D (Sp-D).

6. Оберіть фактор/речовину/стан організму плода та новонародженого, який стимулює синтез сурфактанту.

- A. Низька температура тіла.
- B. Ацидоз.
- C. Гіпоксемія/гіпероксія/баротравма та волюмотравма легенів.
- D. Глюкокортикостероїди.
- E. Інфекції.

7. Який шлях синтезу сурфактанту переважає в дитини 28 тижнів гестації?

- A. Метилування фосфатидилетаноламіну.
- B. Синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансферази.
- C. Правильні відповіді A і B.
- D. У цьому віці сурфактант продукується іншим шляхом.

8. Який шлях синтезу сурфактанту переважає в дитини 36 тижнів гестації?

- A. Метилування фосфатидилетаноламіну.
- B. Синтезування з цитидиндифосфатхоліну в присутності фосфохолінтрансферази.
- C. Правильні відповіді A і B.
- D. У цьому віці сурфактант продукується іншим шляхом.

Особливості респіраторної системи недоношеного новонародженого

Недоношеною вважається дитина, яка народилася з 22-го повного до 37-го тижня гестації.

Новонароджений із малою масою тіла при народженні — дитина, яка народилася з масою тіла ≤ 2500 г (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)):

- низька маса тіла при народженні: < 2500 г;
- дуже низька маса тіла при народженні: < 1500 г;
- екстремально низька маса тіла (ЕНМТ) при народженні: < 1000 г.

Новонароджений із затримкою внутрішньоутробного розвитку — новонароджений, який має менші показники фізичного розвитку, ніж такі, що відповідають даному гестаційному віку (менше 10-го перцентилу за перцентильними таблицями) (перцентильні графіки фізичного розвитку для новонароджених — див. додаток 1).

4.1. Анатомічні та функціональні особливості дихальної системи недоношених

Становлення дихальної системи недоношених є найслабшою ланкою в системі загальної адаптації до позаутробного життя. З 20–22-го тижня гестації може здійснюватися дихання. Разом з тим респіраторна система недоношеного відрізняється незрілістю органів, відповідальних за нейрореспіраторний драйв, недостатністю й незрілістю сурфактанту, незрілістю кінцевих відділів респіраторного тракту та аерогематичного бар'єра. Дихальна сис-

тема недоношених характеризується вузькими носовими ходами, ураженістю слизової оболонки носа, горла, слабким розвитком міжреберних м'язів, м'якістю кісток грудної клітки, горизонтальним розміщенням ребер та податливістю грудної клітки. Бронхи в них мають вузький діаметр і слизову оболонку, що легко набрякає. Недорозвинені альвеоли, легеневі капіляри. Постнатальний легеневий розвиток у недоношених загальмований. Дрібні бронхи мають розвинений м'язовий шар та малий калібр (рис. 4.1).

На 34-му тижні гестації легеневий об'єм становить 52 %, на 30-му тижні — 36 % від об'єму легень доношеного новонародженого (Нюо А.Ф. та співавт., 2002, 2012). Дихальна поверхня легень на 34-му тижні гестації — 44 % від поверхні легень дітей, які народились у строк. У недоношених 30 тижнів гестації — 27 % від поверхні легень доношеного (рис. 4.2).



Рисунок 4.1. Схема будови дрібних бронхів новонародженої дитини



Рисунок 4.2. Схема онтогенезу респіраторного відділу легень людини

У нормі інтенсивний ріст альвеол відбувається з 24-го тижня гестації, у той час як у більшості недоношених альвеоли з'являються тільки після 36 тижнів. Альвеолярна стінка слабка: у термін 34 тижні — 34 %, а на 30-й тиждень гестації — 61 % від товщини альвеолярної стінки доношеного (*Moor K.L. та співавт., 2003, 2012*). Дихання недоношених поверхнєве, неритмічне, зі значними коливаннями частоти (до 40–80/хв). Поверхнєве дихання може чергуватися з апное до 3–20 секунд. Апное спостерігається частіше в недоношених із терміном гестації < 32 тижнів і масою тіла < 1500 г. У 45 % випадків апное недоношених має центральну природу, у 12 % випадків — пов'язане з дихальними розладами. Апное < 2 епізодів на добу і тривалістю < 20 с без брадикардії та ціанозу, що пов'язані з годуванням, смоктанням і руховою активністю дитини, не вважаються патологічними, однак потребують спостереження. Виникнення > 2 епізодів апное на добу з тривалістю > 20 секунд або епізодів апное з ціанозом і брадикардією потребує спостереження й лікування в умовах відділення інтенсивної терапії. Анатомічні та патофізіологічні особливості недоношеного щодо формування бронхолегеневої дисплазії наведено в *табл. 4.1*.

Таблиця 4.1. Анатомічні та патофізіологічні особливості недоношеного щодо формування БЛД

Орган/ система	Анатомічні особливості в недоношеній/незрілої дитини	Патофізіологічні та клінічні особливості в недоношеній/незрілої дитини
1	2	3
ЦНС	Не закінчується диференціація кори і підкірки головного мозку, відсутні або пригнічені рефлекси смоктання, ковтання. М'язова гіпотонія, зниження рухової активності	У дітей до 32 тижнів вагітності: — виявляється недостатня координація вдиху і ковтання, відсутній адекватний кашльовий дренаж — ризик аспірації; — неефективними є м'язові скорочення — ризик гіповентиляції, ателектазів у сегментах S ₁ , S ₂ , S ₆ , S ₉ , S ₁₀
Грудна клітка	Дихальні м'язи в недоношених дітей розвинені погано. Грудна клітка податлива та постійно знаходиться в стані вдиху. Діафрагма розташована більш високо, рух її обмежений і становить всього 2–3 мм	Поверхнєвий характер дихання, недостатня вентиляція нижньозадніх відділів легень

Закінчення табл. 4.1

1	2	3
Легені	Недостатній розвиток еластичної тканини	Легше виникають застійні явища. Ризик виникнення емфіземи
	Консистенція колоїдного розчину міжклітинного матриксу наближається до золю. Інтерстицій у недоношеної дитини займає близько 50–60 % альвеолярно-капілярної мембрани (у дорослого — до 40 %). У міжклітинному матриксі недостатньо глікозаміногліканів	Обумовлює велику площу ураження при запаленні. Менша здатність до репарації строми
	Товщина аерогематичного бар'єру становить 0,2 мкм у доношеного новонародженого і 0,5–1 мкм — у недоношеного	Чим менший термін гестації, тим більша відстань між клітинами капілярів і альвеол, отже, гірший обмін O_2 і CO_2
	Легені менш повітряні й більш повнокровні	Ризик виникнення мікроателектазів. Відсутність вентиляції й порушення кровообігу в зоні мікроателектазів призводять до розвитку пневмонії
	Сурфактант може бути відсутнім або міститися в недостатній кількості	Призводить до спадання легеневої тканини вже в перші години після народження і є однією з причин розвитку синдрому дихальних розладів
Легеневі судини	На поверхні ендотелію легневих судин недоношеного презентована велика кількість рецепторів до ростових цитокінів, що свідчить про збереження потенціалу до легеневого онтогенезу. М'язові клітини розташовані поодинокі. Колаген III і IV типів в адвентиції розвинений добре, у той час як колагену I типу недостатньо	Сприяє пластичності й підвищенню проникності судин недоношеного
	У легневих судинах відсутні колатералі, що не дозволяє повітрю потрапити дистальніше місця обструкції	Обумовлює порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень, підвищує ризик ателектазів

Питання для самоконтролю

1. Назвіть критерії недоношеності.
2. Опишіть дитину з низькою масою тіла при народженні.
3. У якому випадку визначається екстремально низька маса тіла при народженні?
4. Назвіть анатомічні особливості дихальної системи недоношених.
5. Назвіть функціональні особливості дихальної системи недоношених.

Тестові завдання

1. Укажіть сегменти легень, що найбільш схильні до ателектазів у новонароджених.

- A. S_{1-2} , S_6 , S_{9-10} .
- B. S_3 , S_5 , S_{9-10} .
- C. S_3 , S_7 , S_8 .
- D. S_{1-2} , S_6 , S_{9-10} .
- E. S_5 , S_{7-8} , S_{9-10} .

2. Як розташована діафрагма у недоношеного?

- A. Високо порівняно з розташуванням діафрагми дорослого.
- B. Низько порівняно з розташуванням діафрагми дорослого.
- C. Діафрагма в недоношеного розташована так, як і в дорослого.

3. Яка амплітуда руху діафрагми в недоношеного?

- A. 4–5 мм.
- B. 7–8 мм.
- C. 1 см.
- D. 1–2 см.
- E. 2–3 мм.

4. Що обумовлює велику площу ураження при запаленні легень у недоношеного?

- A. Інтерстицій у недоношеної дитини займає близько 50–60 % альвеолярно-капілярної мембрани.
- B. Консистенція колоїдного розчину міжклітинного матриксу наближається до золю.
- C. У міжклітинному матриксі недостатньо глікозаміногліканів.

- D. У міжклітинному матриксі багато глікозаміногліканів.
- E. Правильні відповіді А, В, С.

5. Укажіть товщину аерогематичного бар'єра в недоношеного.

- A. 0,2 мкм.
- B. 0,5–1 мкм.
- C. 0,05–0,1 мкм.
- D. 2 мм.
- E. 4 мм.

6. Чи правильне таке визначення: «У недоношеного легені менш повітряні й більш повнокровні»?

- A. Так.
- B. Ні.

7. Укажіть особливості легеневих судин у недоношеного.

- A. Підвищена резистентність до ростових цитокінів.
- B. М'язові клітини в стінках судин розташовані поодинокі.
- C. Колаген III та IV типів розвинений достатньо.
- D. Колагену I типу недостатньо.
- E. Відповіді А, В, С, D правильні.

8. Який патофізіологічний ефект спричиняє відсутність колатералей у легеневих судинах недоношених?

- A. Апноє.
- B. Порушення вентиляції.
- C. Недостатня репарація легень при ураженні.
- D. Порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення.
- E. Ацидоз.

9. Вкажіть характеристики патологічного апноє в недоношеного.

- A. < 2 епізодів на добу і тривалістю < 20 с без брадикардії та ціанозу, які пов'язані з годуванням, смоктанням і руховою активністю дитини.
- B. > 1 епізоду апноє на добу з тривалістю > 30 с.
- C. > 2 епізодів апноє на добу з тривалістю > 20 с або епізоди апноє з ціанозом і брадикардією.
- D. 3 епізоди апноє на добу з тривалістю > 10 с або епізоди апноє з ціанозом і брадикардією.
- E. > 2 епізодів апноє на добу з тривалістю > 10 с або епізоди апноє з ціанозом і брадикардією.

Визначення, класифікація бронхолегеневої дисплазії

Бронхолегенева дисплазія (МКХ-10 — Р 27.0) — хронічне поліетиологічне захворювання морфологічно незрілих легень, що розвивається в недоношених дітей, звичайно як слідство внутрішньоутробної та позаутробної інфекції, токсичного впливу кисню та механічної вентиляції. *Обов'язковим критерієм бронхолегеневої дисплазії є киснезалежність у віці 28 днів життя.*

Діагноз «бронхолегенева дисплазія» встановлюється не раніше 28-ї доби життя. Алгоритм визначення киснезалежності та наявності БЛД у дитини на 28-му добу життя подано на *рис. 5.1.*

Класифікацію бронхолегеневої дисплазії подано на *рис. 5.2.*

5.1. Форми БЛД

Класична форма БЛД — хронічне захворювання легень, що розвивається в недоношених немовлят, унаслідок ураження легень при проведенні «жорстких» режимів штучної вентиляції легень із високими концентраціями кисню.

З використанням щадної вентиляції класична форма діагностується рідше. Останніми роками переважає нова форма БЛД.

Нова форма БЛД розвивається у глибоко недоношених дітей у зв'язку з недорозвиненням септальних гребенів у сакулах. Ятрогенні фактори при новій формі БЛД відіграють мінімальну роль. Головним фактором розвитку нової форми БЛД є незрілість легень, фіброз мінімальний. Гіпоксія, інфекція, легенева гіпертензія (ЛГ), гіпероксія, механічне ураження, неадекватне харчування та рання

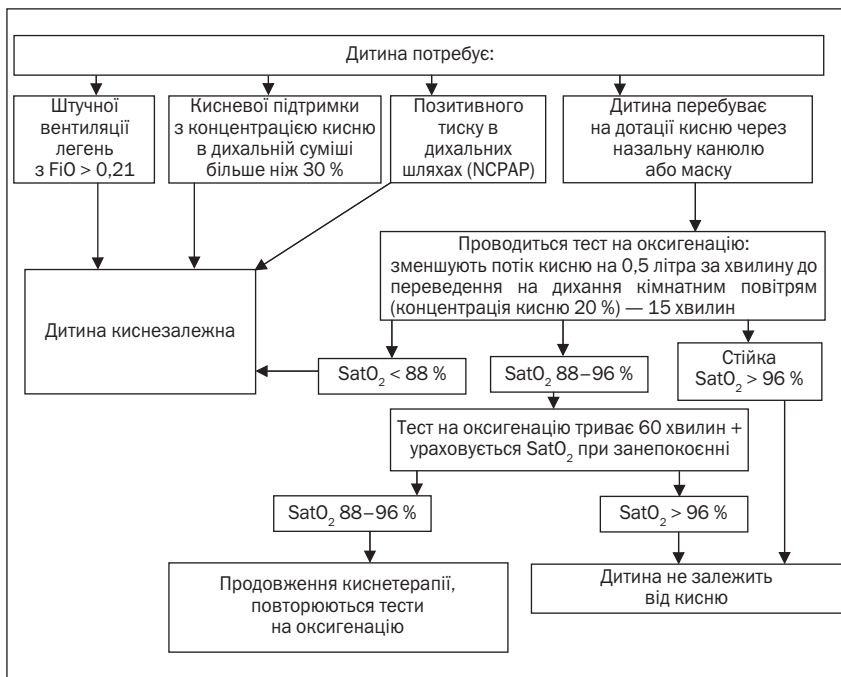


Рисунок 5.1. Алгоритм визначення киснезалежності та наявності БЛД у дитини

кортикостероїдна терапія можуть гальмувати онтогенез легень. Диференційну діагностику нової та класичної форм бронхолегеневої дисплазії подано в *табл. 5.1*.

В англомовній літературі не виділяють бронхолегеневу дисплазію доношених. Вважається, що розлади дихання в новонароджених, які народились у строк, повинні мати певні фактори (інфекційні фактори, порушення синтезу сурфактанту, легеневий альвеолярний протейноз, дифузний альвеолярний крововилив, дифузні розлади розвитку легень, еозинофільні легеневі захворювання, дисплазія нейроендокринних клітин у дітей раннього віку, пупмональний інтерстиціальний глікогеноз, хронічний пневмоніт раннього віку).

У Харківському обласному центрі бронхолегеневої дисплазії за період 2007–2013 років спостерігалось 206 дітей із БЛД. На *рис. 5.3* подано розподіл дітей із бронхолегеневою дисплазією за формами.

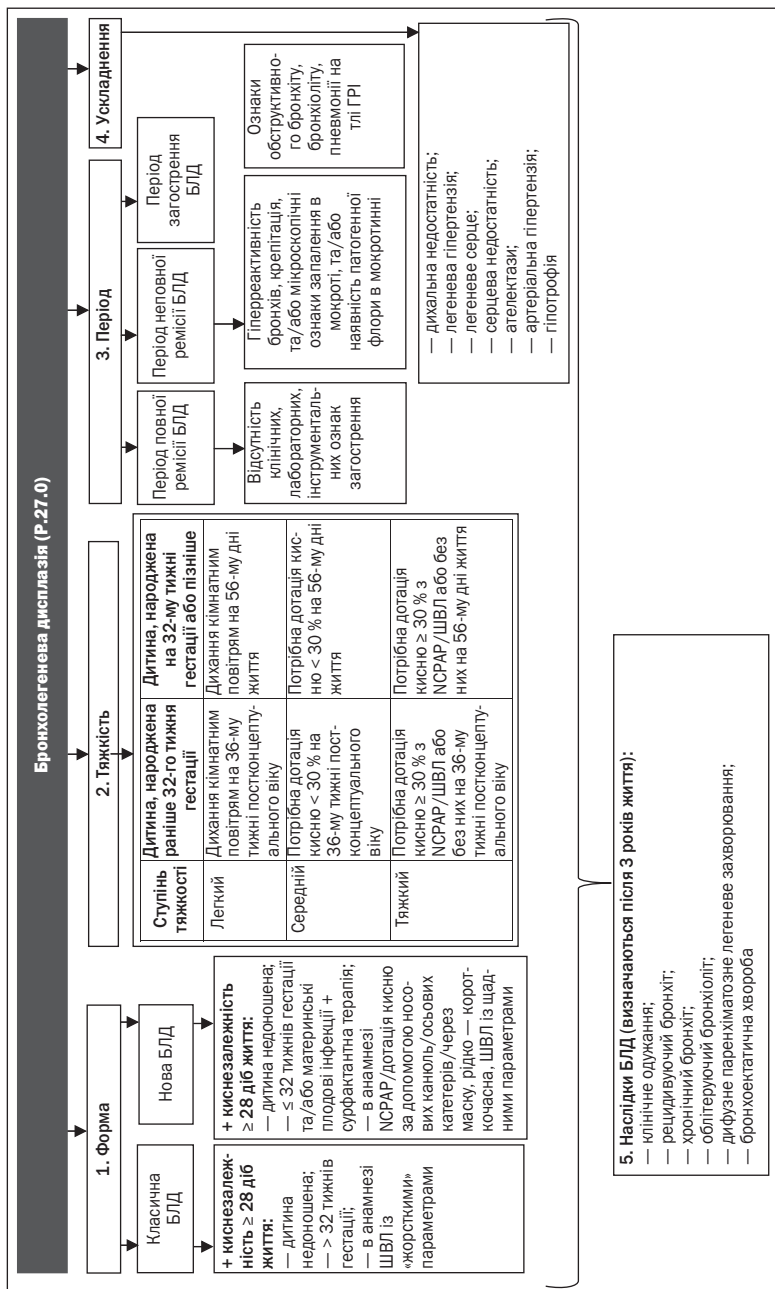


Рисунок 5.2. Класифікація бронхолегеневої дисплазії

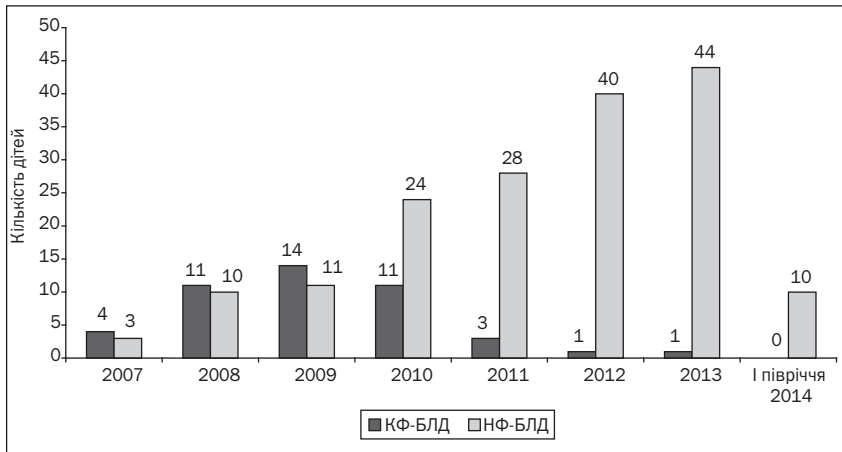


Рисунок 5.3. Розподіл дітей із різними формами бронхолегеневої дисплазії, які спостерігалися у Харківському обласному центрі діагностики та лікування БЛД протягом 2007–2014 років

Таблиця 5.1. Диференційна діагностика нової та класичної форм БЛД (Овсянніков Д.Ю., 2010)

Ознака	Класична форма бронхо-легеневої дисплазії	Нова форма бронхолегеневої дисплазії
1	2	3
Етіологічні фактори	Вентилятор-асоційоване ураження легень, недоношеність	Недоношеність < 32 тижнів гестації* та/або маса тіла < 1200 г; часто перинатальна інфекція
Патогенез	Інтерстиційний та пери-бронхіальний фіброз, розташований мозаїчно з вогнищами емфіземи, зони мікроателектазів	Гальмування розвитку альвеол та артеріол, кісти, схильність до набряку та порушення функції інтерстицію легень. Фіброз мінімальний
Патоморфологія	Чергування ателектазів із ділянками гіперінфляції, тяжкі ураження респіраторного епітелію (гіперплазія/метаплазія), гіперплазія м'язів дихальних шляхів, дифузна фібропроліферація, ремоделювання легневих судин, зниження альвеолізації та дихальної поверхні	Зменшення кількості альвеол («спрощення альвеол»), пригнічення артеріологенезу, редукція кубічного епітелію бронхів. Гіпертрофія м'язового шару бронхів та мінімальне ураження епітелію бронхів. Фібропластичні зміни помірні

Закінчення табл. 5.1

1	2	3
Респіраторна підтримка	Тривала штучна вентиляція легень з жорсткими параметрами.	Частіше NCPAP/подача кисню через маску або в палатку, рідко короткочасна, з щадними параметрами штучна вентиляція легень
Сурфактантна терапія	Не проводиться	Звичайно проводиться
Рентгенологічна картина	Пневмофіброз у вигляді смужкоподібних тяжів, гіперінфляція, ділянки емфіземи, що чергуються з гіповентиляцією, ателектазами	Ділянки «матового скла», кісти, гіперпневматоз помірний. Лінійні тяжі зустрічаються рідко, частіше в базальних відділах

Примітка: * — за даними досліджень дітей із новою формою бронхолегеневої дисплазії на базі Харківського обласного центру діагностики та лікування БЛД, термін гестації при народженні у дітей із новою БЛД становив 27 тижнів (25-й перцентиль — 26 тижнів; 75-й перцентиль — 28 тижнів); середня маса тіла при народженні — $1090,0 \pm 45,7$ г.

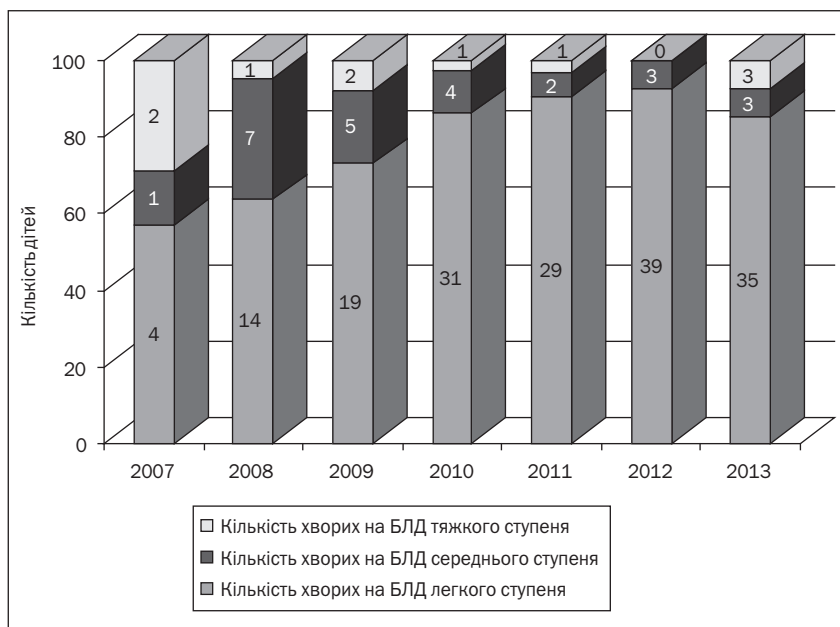


Рисунок 5.4. Розподіл дітей за тяжкістю перебігу БЛД, які спостерігалися в Харківському обласному центрі діагностики та лікування БЛД протягом 2007–2014 років

Звертає на себе увагу підвищення кількості спостережених дітей із бронхолегеневою дисплазією у 2010 році, що обумовлено концентрацією дітей, які мали бронхолегеневу дисплазію, та пацієнтів раннього віку з підозрою на БЛД, у зв'язку зі створенням Харківського обласного центру діагностики та лікування БЛД наприкінці 2009 року.

Останніми роками значно зросла кількість дітей з новою формою БЛД. У період з 2007 по 2010 рік переважала класична форма бронхолегеневої дисплазії (співвідношення нової та класичної форм БЛД — 1 : 5). З 2011 року співвідношення змінилося на користь нової форми. Нова форма діагностувалася в 44 рази частіше, ніж класична форма.

Відбулася трансформація тяжкості бронхолегеневої дисплазії (рис. 5.4).

За останні 6 років відсоткове відношення легкого ступеня БЛД підвищилося до 87,4 % від загальної кількості пацієнтів. Підвищення кількості хворих з легким ступенем на 100 % відбулося за рахунок нової форми бронхолегеневої дисплазії.

5.2. Ступінь тяжкості БЛД

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія"», критеріями дихальної недостатності в дітей раннього віку вважаються: задишка, частота дихання (ЧД), частота серцевих скорочень (ЧСС), колір шкіри, участь додаткової мускулатури в акті дихання. Для поліпшення ефективності діагностики ДН дана класифікація була адаптована для дітей із бронхолегеневою дисплазією.

Таблиця 5.2. Класифікація ступеня тяжкості БЛД (European Respiratory Society (ERS), 2013)

Ступінь тяжкості	< 32 тижнів гестації	≥ 32 тижнів гестації
Легкий	Дихання кімнатним повітрям на 36-му тижні постконцептуального віку	Дихання кімнатним повітрям на 56-й день життя
Середній	Потрібна дотація кисню < 30 % на 36-му тижні постконцептуального віку	Потрібна дотація кисню < 30 % на 56-й день життя
Тяжкий	Потрібна дотація кисню ≥ 30 % з НСРАР/ШВЛ або без них на 36-му тижні постконцептуального віку	Потрібна дотація кисню ≥ 30 % з НСРАР/ШВЛ або без них на 56-му дні життя

Таблиця 5.3. Класифікація дихальної недостатності в дітей із БЛД

Критерії	Дихальна недостатність		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
ЧД	Нормальна, при занепокоєнні підвищення < 30 %	Тахіпное у спокої, при занепокоєнні підвищення на 30–50 %	У спокої перевищення норми > 50 %
Задишка/тахікардія	З'являються при фізичному навантаженні ²	З'являються в спокої, значно посилюються при фізичному навантаженні ²	Значна в спокої
Участь допоміжних м'язів ¹	Помірна	Значна	Значна
SpO ₂ (%)	≥ 92 % у стані спокою, занепокоєння або годування	89–92 % у стані спокою, занепокоєння або годування	≤ 89 % у стані спокою, занепокоєння або годування

Примітки: ¹ — втягіння міжреберних проміжків та грудини при диханні, роздування крил носа (оцінка проводиться без кисневої підтримки); ² — для немовлят фізичне навантаження — грудне вигодовування, крик, хвилювання.

5.3. Періоди БЛД

Таблиця 5.4. Класифікація періодів БЛД (Овсянніков Д.Ю., 2010)

Періоди	Критерії
Загострення	Звичайно виникає на тлі респіраторної інфекції. Клінічно проявляється бронхітом, обструктивним бронхітом, бронхіолітом, пневмонією
Неповної ремісії	Діагностується після загострення БЛД, при збереженні ознак гіперреактивності бронхів, крепітації, ознак запалення при клінічному дослідженні мокрот, наявності патогенної флори при проведенні мікробіологічного дослідження мокротиння
Повної ремісії	Установлюється за відсутності маркерів загострення захворювання

5.4. Ускладнення бронхолегеневої дисплазії

- Дихальна недостатність (класифікацію подано в табл. 5.3);
- легенева гіпертензія (див. розд. 10);

- легеневе серце (*див. розд. 11*);
- серцева недостатність (СН) (*див. розд. 11*);
- ателектази;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- гіпотрофія.

5.5. Наслідки

Наслідки БЛД: клінічне одужання; рецидивуючий бронхіт; хронічний бронхіт; облітеруючий бронхіоліт; дифузне паренхіматозне легеневе захворювання (ДПЛЗ); бронхоектатична хвороба.

Діагноз «бронхолегенева дисплазія» правомірний до 3 років у зв'язку зі значним потенціалом до репарації та росту легеневої тканини. На даний час розглядається питання скорочення терміну захворювання до 2 років життя (*European Respiratory Society, 2013*). Під час огляду 3-річної дитини з БЛД пульмонолог фіксує наявність клінічних ознак захворювання (дихальну недостатність, частоту та тривалість загострень БЛД, фізикальні та рентгенологічні ознаки БЛД під час ремісії захворювання). Після виявлення нозологічної форми рекомендовано в дужках зазначити: «бронхолегенева дисплазія в анамнезі».

Сучасні погляди на етіологію бронхолегеневої дисплазії

В історичному плані головну роль у формуванні бронхолегеневої дисплазії відводили високому відсотку кисню при проведенні штучної вентиляції легень (*Northway W.N. Jr та співавт., 1967*). При гіпероксії події розвиваються за таким сценарієм: ураження киснем → запалення → репарація за рахунок проліферації фібробластів. У подальшому звернули увагу на більш високу частоту формування БЛД при використанні значних величин «пікового тиску» під час проведення штучної вентиляції легень (*Coalson J.J. та співавт., 1995, 1998; Winter W.T. та співавт., 2013*). Баротравма, що призводить до мікроскопічних розривів тканин дистальних відділів легень, виступає індуктором запальної відповіді. Волюмотравма припускає ураження легені об'ємом. У 1998 році доведено, що великий дихальний об'єм є основним фактором гострого ураження легень у дітей зі штучною вентиляцією легень (*Trembley L.N., Slutsky A.S., 1998; Carlo W.A., 2010*). Сучасні дослідження свідчать про зв'язок механічного ураження легень із дискоординацією транскрипційних факторів, факторів росту фібробластів та ендотелію (*Costa S.P., 2010*). Подальше вивчення цих інтимних механізмів важливе для визначення стратегій впливу на координацію цитокінів для запобігання фіброзуванню легеневої тканини.

Сьогодні у зв'язку з виходжуванням немовлят із дуже малою та екстремально малою масою тіла в етіології БЛД переважає незрілість легеневої тканини та структур, що забезпечують дихання, запалення, пригнічення органогенезу легень.

Етіологія формування бронхолегеневої дисплазії:

1. Нестача сурфактанту/недорозвинення легень → респіраторний дистрес-синдром → вентилятор-асоційоване ураження легень → грубий пневмофіброз (притаманний класичній формі БЛД).

2. Недоношеність (звичайно термін гестації ≤ 32 тижнів) → значне недорозвинення легень та мінімальний рівень сурфактанту в легенях → респіраторний дистрес-синдром → сурфактантна терапія/щадна вентиляція легень → пригнічення росту легень, легеневих судин/мінімальний пневмофіброз (більш характерні для нової форми бронхолегеневої дисплазії).

Фактори, що сприяють розвитку бронхолегеневої дисплазії:

1. Внутрішньоутробна інфекція.

2. Гіпоксія/гіперкапнія/ацидоз.

3. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.

4. Коморбідна патологія:

— функціонуюча артеріальна протока (*див. розд. 8.5*);

— патологія, пов'язана з порушенням нейрореспіраторного драйву (*див. розд. 8.5*).

6.1. Недорозвинення легень та нестача сурфактанту

Основою розвитку нової форми бронхолегеневої дисплазії є народження дитини до появи септальних гребенів. Штучна вентиляція легень, відносно низька температура в дихальних шляхах, гіпоксія, ацидоз, у деяких випадках гіперкапнія та гіпоглікемія посилюють пригнічення правильного ходу активації ростових факторів та росту легень, легеневих судин. За відсутності сурфактанту дихальні шляхи з вузьким діаметром та альвеоли спадаються при кожному вдиху, що призводить до прогресуючого ателектазування легень. Білковий ексудат та епітеліальний дебрис (епітеліальні залишки) накопичуються в дихальних шляхах. Це веде до зменшення загального об'єму легень.

У табл. 6.1 подано частоту розвитку бронхолегеневої дисплазії в дітей із малою масою тіла за даними Європейського суспільства 2011, 2014 років та результати власних досліджень залежності розвитку бронхолегеневої дисплазії від маси тіла недоношеного в Харківській області (2011–2014 рр.).

Таблиця 6. 1. Частота розвитку бронхолегеневої дисплазії у дітей із малою масою тіла, %

Маса тіла, г	Відсоток розвитку БЛД ERS-2011	Відсоток розвитку БЛД ERS-2014	Відсоток розвитку БЛД у Харківській області (2011–2014 рр.)
≤ 750	90–100	42	100
750–999	70	4	89,7 ± 3,4
1000–1249	30–60		46,2 ± 3,2
1250–1499	10		26,1 ± 3,4
≥ 1500	6–10	0	0,6 ± 0,6
≥ 2500	0,05	0	

6.2. Вентилятор-асоційоване ураження легень

6.2.1. Гіпероксія

Токсичні ефекти кисню були відомі з кінця XIX століття. Перші докази взаємозв'язку між токсичністю кисню й захворюваннями новонароджених було виявлено на початку 50-х років XX ст., коли описано випадки ретинопатії в недоношених дітей, які дихають киснем високої концентрації. У наступні роки відзначено значний прогрес у розумінні токсичності похідних кисню та вільних радикалів. Кисень здатний приймати електрон на свою зовнішню орбіту з утворенням вільних радикалів: супероксидного аніону ($O_2^{\cdot-}$), пероксиду водню (H_2O_2), ліпідного пероксиду (LOOH), гідроксильних радикалів ($\cdot OH$), а також радикалу оксиду азоту ($NO\cdot$) і феноксил-радикалу ($C_6H_5O\cdot$).

Вільні радикали активних форм кисню можуть реагувати між собою, а утворені молекули — трансформувати інші молекули на токсичні продукти за допомогою ланцюгових реакцій. Антиоксидантний потенціал плода значно нижчий за такий у старших дітей і дорослих. Активність основних ферментів — руйнівників активних форм кисню, таких як глутатіонпероксидаза (GSH-Px), каталаза (Cat) і супероксиддисмутаза (SOD), різко знижена у глибоко недоношених дітей.

У 2000 році проведено мультицентрове плацебо-контрольоване дослідження інтратрахеального введення супероксиддисмутази недоношеним новонародженим після введення першої дози сурфактанту. Хворі на БЛД, які отримували в складі терапії супероксиддисмутази, мали меншу потребу в респіраторній терапії порівняно з малюками, які отримували плацебо (*Davis J.M., Richter S.E., 2000*). Однак питання про призначення супероксиддисмутази для лікування БЛД наразі залишається дискусійним.

У недоношеного також виявляється недостатність неферментних антиоксидантних факторів. Загальна антиоксидантна активність плазми крові нарастає в процесі внутрішньоматкового розвитку, але все одно виявляється низькою при народженні, особливо передчасному. Аскорбінову кислоту в періоді новонародженості не слід вважати антиоксидантним засобом. У певних умовах вона може бути прооксидантом. У періоді новонародженості, коли відзначається низький антиоксидантний потенціал, високі рівні вітаміну С можуть стати причиною несприятливого прогнозу в недоношених дітей через низьку резистентність мембран клітин життєво важливих органів.

Потужним джерелом активних форм кисню в новонародженого є *нейтрофіли* — безпосередні й миттєві реагенти на подразнення слизової респіраторного тракту. *D.P. Carlton* у дослідях на тваринах відмічає, що нейтрофіли в легенях з'являються одразу після початку штучної вентиляції легень (*Carlton D.P., Albertine K.H., 2000*). Активні форми кисню поряд з інфекцією, баротравмою виступають активаторами нейтрофілів, що може служити пусковим моментом запалення, деструкції та подальшої аномальної репарації легеневої тканини. Нейтрофіли та ліпідні продукти деструкції клітинних мембран активують каскад запальних реакцій із продукцією арахідонової кислоти. Вона, у свою чергу, катаболізується з утворенням цитокінів і лейкотрієнів, тромбоксану, простагландинів і простацикліну, що викликають вазодилатацію, збільшується проникність капілярів. Пропотівання альбуміну в інтерстицій змушує посилювати параметри ШВЛ, провокуючи баротравму. Активовані нейтрофіли виділяють колагеназу та еластазу, що безпосередньо руйнують тканини. Інгібітором еластази та її активації вільними радикалами кисню виступає $\alpha 1$ -протеїназа. Її використання для запобігання розвитку БЛД у новонароджених дітей перебуває в стадії вивчення.

6.2.2. Механічна вентиляція

- Волюмотравма.
- Баротравма.
- Ателектатична травма.
- Травма, обумовлена гіперволемією.

6.2.2.1. Волюмотравма

Волюмотравма виникає за рахунок перероздування легень при використанні великих дихальних об'ємів. Унаслідок волюмотравми базальна мембрана розтягується. Іноді перерозтягування веде до розриву альвеол, бронхіол та судин. Розрив альвеол і руйнування еластину, обумовлені перерозтягуванням легеневої тканини, запускають каскад запальної реакції з припливом лейкоцитів і вивільненням активних форм кисню, інтерстиціальним набряком з накопиченням води та білків.

Параметри вентиляції щодо можливого виникнення волюмотравми подано на *рис. 6.1*.

6.2.2.2. Баротравма

Баротравма в новонароджених зумовлена високим тиском під час штучної вентиляції легенів. Високий тиск не тільки спричинює запалення або розрив альвеол, а і гальмує альвеоляризацію й ангіогенез. Доведено, що рестрикція грудної клітки, притаманна недо-

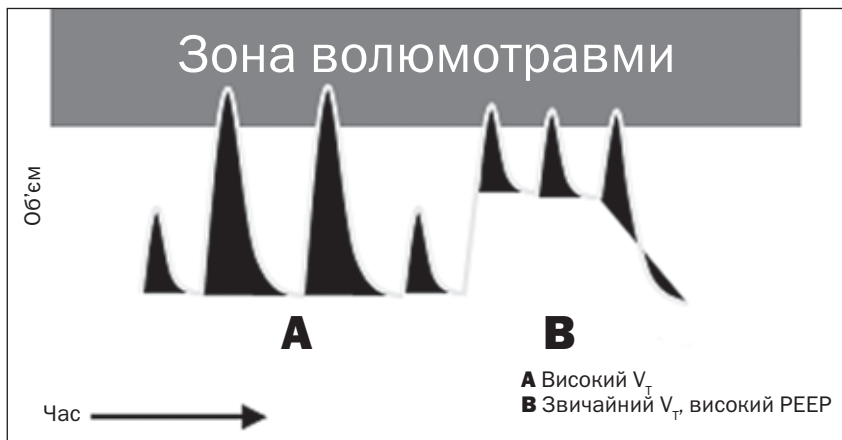


Рисунок 6.1. Параметри вентиляції щодо можливого виникнення волюмотравми

ношеним, сприяє підвищенню тиску в дихальних шляхах, індукуючи баротравму (*Hernandez H. та співавт., 1988*).

В експериментах учені досліджували дію на легеневу тканину високого та низького тиску, великих і малих об'ємів, щоб визначити, який із механізмів дійсно має шкідливу дію на легені недоношеного. Дане дослідження демонструвало наявність маркерів ушкодження (інтерстиціальний набряк легенів, ушкодження епітелію, формування гіалінових мембран) у групі, де застосовували високий дихальний об'єм і низький піковий тиск при штучній вентиляції легень. Так, менш травматична вентиляція з високим піковим тиском і низьким дихальним об'ємом (*Hoo A., 2002*).

6.2.2.3. Ателектатична травма

Відмінністю дихальних шляхів недоношеного вважаються знижений комплайєнс між потребою у вентиляції та об'ємом дихальних шляхів, дефіцит сурфактанту, обумовленого недоліком синтезу або виснаженням його запасів. Розправившись після першого вдиху, альвеоли недоношеної дитини знову злипаються. Цикли альвеолярного колапсу повторюються та значно травмують паренхіму легенів недоношеного новонародженого, що призводить до тяжких респіраторних порушень. Тому однією з вимог до респіраторної підтримки недоношених є збереження оптимальної залишкової ємності легень.

6.2.2.4. Травма, обумовлена гіперволемією

Умови вентиляції легень недоношених із респіраторними розладами сприяють постійному підвищенню внутрішньолегеневого тиску та накопиченню рідини, що накладається на анатомічні особливості. Підвищений внутрішньолегеневий тиск стискає праву лімфатичну протоку, уповільнюючи відтік лімфи з легень. При високому альвеолярному тиску стискаються і легеневі капіляри. Це значно підсилює фільтрацію води з артеріальної частини капіляра в інтерстицій, особливо з екстраальвеолярних судин, де тиск вищий за легеневі капіляри. Указані процеси призводять до периваскулярного накопичення рідини у вигляді муфт навколо капілярів. Гіперволемія підвищує ризик екстравазації, особливо при збільшенні pCO_2 .

Тенденції сучасної респіраторної терапії направлені на мінімізацію гіпероксії та механічного ураження легень. Нарівні з цим

експозиція кисню та механічна травма продовжує відігравати роль у патогенезі нової БЛД.

6.3. Внутрішньоутробна та неонатальна інфекція

Половина всіх народжень недоношених дітей відбувається внаслідок розриву амніотичних оболонок та початку передчасних пологів (*Goldenberg R.L., 2000*). 20 % передчасних пологів обумовлені інфекцією в матері або патологією ембріона. У 73 % матерів зі звичними передчасними пологами до 30-го тижня гестації та у 83 % породіль, які вже мали новонароджених із масою тіла при народженні ≤ 1000 г, було виділено позитивні культури з хоріоамніону (*Hartling L., 2012*).

Місцева запальна реакція матки супроводжується синтезом прозапальних цитокінів (TNF- α , інтерлейкіни (IL) 1, 6, 8, 11). Цитокіни індують простагландини E2, викликаючи скорочення мускулатури матки та передчасні пологи. Біологічно активні речовини стимулюють цервікальне дозрівання та передчасні пологи з розривом плідних оболонок (*Кетлинский С.А., 2008*). IL-1 та TNF- α через активацію матричної металопротеїнази стимулюють тканинне ремоделювання та неоангіогенез (*Lecart C. та співавт., 2000*). Запалення гальмує нормальний морфогенез легенів. Розчинні медіатори запалення, присутні в легенях пацієнтів, порушують експресію декількох генів, критичних для розвитку. Інгібування FGF-10-запальної сигналізації включає в себе NF-kB-залежні взаємодії між SP₃- і FGF-10-промоутерами. Тому NF-kB-активація при БЛД призводить до залучення інгібуючих факторів для конкретних генних стимуляторів запалення (*Carver B.J., Plosa E.J., Stinnett A.M., 2013*).

Ті ж механізми обумовлюють затримку внутрішньоутробного розвитку плода з негативним впливом на фізіологічну послідовність факторів пульмонального росту та диференціювання, порушенням альвеоляризації та васкуляризації. У роботах учених США в 2010 році доведено роль запалення у пригніченні альвеоляризації в легенях пацієнтів із БЛД (*Wigglesworth J.S., 2010*).

Вивчається роль *Ureaplasma urealyticum* у розвитку бронхолегеневої дисплазії. Деякі автори вважають, що уреаплазменна інфекція

не асоціюється з БЛД (*Heggie A. та співавт., 2001*). Інші свідчать, що тривала персистенція сприяє формуванню бронхолегеневої дисплазії (*Castro-Alcaraz P. та співавт., 2002*). Виявлено, що неонатальний сепсис асоціюється з БЛД (*Van Marter K. та співавт., 2002*). Продовжуються дослідження щодо впливу респіраторної інфекції, а саме викликаної респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусом, цитомегаловірусом, на розвиток БЛД.

За даними Харківського центру діагностики та лікування БЛД, частота неонатальної пневмонії серед дітей із БЛД становила $80,28 \pm 4,75 \%$. Неонатальний сепсис у структурі дітей із бронхолегеневою дисплазією становив $28,6 \pm 1,9 \%$.

6.4. Гіпоксія, та/або гіперкапнія, та/або ацидоз

Фактором розвитку бронхолегеневої дисплазії, що веде до гальмування онтогенезу легень, є гіпоксія. Фізіологічна гіпоксія у внутрішньоутробному періоді стимулює ростові сигнали при онтогенезі. При зниженні pO_2 менше граничних показників, що спостерігається при хронічній гіпоксії плода, виникають діаметрально протилежні зрушення балансу цитокінів, гіпоксіяіндукованого фактора 1 (HIF-1) та ростових факторів (VEGF, FGF і TGF- β 1). Тривала патологічна гіпоксія сприяє активації анаеробного гліколізу, централізації кровообігу, наростанню ацидозу. Це призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку плода, порушення розвитку легень і гальмування процесів альвеоларизації. У позаутробному періоді гіпоксія та ацидоз гальмує синтез сурфактанту, сприяє підвищенню тиску в легеневій артерії, затримує рідину в легенево-му інтерстиції, що подовжує киснезалежність новонародженого.

6.5. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології

Детермінізм бронхолегеневих захворювань досі залишається відкритим. Проте невирішене питання високого рівня клінічної варіативності БЛД серед індивідумів у популяції, які мають однаковий

гестаційний вік і помірний ятрогенний вплив під час реанімації. Для пояснення даної гетерогенності розглядаються варіанти менделєвського та полігенного патерна наслідування захворювання.

На сьогодні накопичено достатньо епідеміологічних доказів того, що генетичні фактори відіграють важливу роль у розвитку багатьох хронічних захворювань бронхів та легень. Доведено, що коефіцієнт відповідності по респіраторній патології вищий у монозиготних близнюків, ніж у дизиготних, що передбачає органічний зв'язок із генетичною інформацією організму щодо сприятливості до даного захворювання. Вченими Фінляндії проведений аналіз ДНК 266 пар одностатевих близнюків, серед яких хоча б в одного із пари мав місце респіраторний дистрес-синдром новонароджених. Виявлена вірогідно частіша наявність Ile131Thr алелі у дітей, які мали РДС новонародженого ($p = 0,003$). У чотирьох парах тільки в одного з близнюків виявлена алель Ile131Thr. Саме ці діти з пари мали респіраторні розлади в неонатальному періоді (*Ramet M., Haataja R., 2000*). Відомі генетичні дефекти синтезу протеїнів і ліпідів сурфактанту пов'язані з формуванням бронхолегеневої дисплазії. На моделях тварин було показано, що експресія факторів росту фібробласту, Bmp-4 та Nkx2.1 обов'язкова для раннього розвитку легень (*Perl A.K., Whittsett J.A., 2000*). Описано, що дистальні відділи легень схильні до дуже рідкісних рецесивних делеційних мутацій гена Sp-B та домінантних мутацій, пов'язаних із аберантними протеїнами Sp-B (*Sun H. та співавт., 2013*). Пульмональна гіпоплазія асоційована з геном DNCR7, пульмональна секвестрація — з Fox-b5 (*Dani S., 2008*). Вченими Японського педіатричного суспільства у 2012 році виявлений зв'язок поліморфізму кодону-54 манозозв'язуючого лектину, антагоніста рецептора гена інтерлейкіну-1 з частотою формування бронхолегеневої дисплазії (*Sakmak B.C., Calkavur S., Ozkinay F. та співавт., 2012*). В Україні вивчається роль генетичного поліморфізму секретоглобіну SCGB1A1 у розвитку бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту в дітей (*Малая Н.К., Каладзе Н.Н., 2014*).

У фізіологічному сенсі на етапі розвитку та при сформованій БЛД особливість ремоделювання легень і судин є атрибутом клітинних та позаклітинних регуляторних процесів, що забезпечуються молекулярними індукторами, регуляторами та сигнальними системами, що детермінують процеси кардіореспіраторного ремоделювання. Клітинна та/або внутрішньоклітинна експресія, а також рівень презентації специфічних рецепторів визначається тонкими гене-

тичними механізмами. Подальше вивчення цих інтимних механізмів важливе для запобігання фіброзуванню легеневої тканини.

У зв'язку з цим протягом декількох десятиліть продовжує підвищуватися інтерес до матриксних металопротеїназ (ММП) — клітинних ензимів, що залучають позаклітинний матрикс у процеси структурно-функціонального ремоделювання легень шляхом деградації ланцюгів колагену. Останніми роками значну увагу приділяють ММП-1 як сироватковому маркеру фіброзу легень за рахунок тісної кореляції між металопротеїназами, їх ендogenous інгібіторами (Давидова *И. Ф.*, 2010). Проведені дослідження системи «протеоліз — антипротеоліз» із визначенням вмісту серинових і цистеїнових протеїназ та їх інгібіторів, що свідчать про важливість оцінки їх балансу в системі протеолізу при БЛД (Черненко *Л. М.*, 2012). Тому протеоліз сьогодні розглядається як особлива форма біологічного контролю при бронхолегеневій дисплазії, займає центральне місце в реалізації різноманітних біохімічних процесів та швидкої фізіологічної відповіді на умови, що змінюються. ММП-1 здатна специфічно гідролізувати основні компоненти екстрацелюлярного матриксу, інтерстиційний колаген I, II, III типів у спіральній ділянці на особливих потрійних ділянках у 3/4 частини N-кінцевого домену, відтворюючи 3/4 та 1/4 фрагменту колагену, що є стійкими до дії більшості протеїназ. ММП-1 гідролізує мінорні колагени VII та X типів, желатини колагенів, лінк-протеїн хряща, а також білки сполучнотканинного матриксу: ектактин, агрикан, казеїн, альфа-2-макроглобулін, синтетичні субстрати, які за своєю амінокислотою послідовністю відповідають ділянці в структурі колагену та альфа-2-макроглобуліну, що гідролізується. ММП-1 спричиняє руйнування еластичного каркасу тканин та порушення нормальної архітекτονіки легень. Тонкі еластичні волокна міжальвеолярних перетинок руйнуються швидше, ніж пучки в стінках, — формується емфізема легень. Виникає обструктивний синдром, в основі якого лежить порушення еластичної напруги між легеневою паренхімою і бронхами. Синтез та секреція ММП-1 здійснюється під дією прозапальних цитокінів, інтегринів, форболових ефірів, ліпополісахаридів, колхіцину, простагландину E (PGE), а головним джерелом вважаються активовані макрофаги, нейтрофіли, фібробласти. Активність матриксної металопротеїнази-1 регулюється на різних рівнях, включаючи транскрипцію, активацію білка та взаємодію з ендogenous інгібіторами в легеновому інтерстиції.

Унікальною особливістю ММП-1 є здатність ініціювати та продовжувати «ураження» проміжного колагену. Проте активність ММП-1 визначається не стільки рівнем ферменту крові, скільки здатністю гена до її експресії. Поліморфізм гена матриксної металопротеїнази-1 широко вивчається в онкології та корелює з інвазією пухлини в судини, метастазами в лімфатичних вузлах та несприятливим прогнозом (*Базьяк Я.Н., Жибловська К.И., 2002*). Описана наявність гіперсекреторних мутацій гена ММП-1 у хворих із різними формами професійної бронхолегеневої патології (професійний хронічний бронхіт, пневмоконіоз, професійна бронхіальна астма) (*Фомина В.С., 2010*). Водночас робіт щодо ролі експресії гена матриксної металопротеїнази-1 при бронхолегеневій дисплазії нами не знайдено.

На кафедрі педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри — Г.С. Сенаторова) в Обласному центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар — Г.Р. Муратов) проведено дослідження з удосконалення діагностики формування бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення ролі генетичних та середовищних факторів у формуванні бронхолегеневої дисплазії у новонароджених. Під спостереженням знаходились 60 близнюків/30 пар ($24,1 \pm 2,7 \%$): 54 пацієнти ($90,0 \pm 3,9 \%$) з діагнозом «бронхолегенева дисплазія» (основна група) та 6 спостережених ($90,0 \pm 3,9 \%$), які були народжені недоношеними, мали респіраторні розлади, але без бронхолегеневої дисплазії (група порівняння). Всі 6 близнюків групи порівняння були з пар, де одна дитина страждала від БЛД. Для оцінки відносної ролі спадкових та середовищних факторів використовували близнюковий метод. Визначали парну конкордантність, обчислювалась частка спадковості у формуванні БЛД за формулою Хольцингера, оцінювалась роль середовищних факторів. Поліморфізм гена матриксної металопротеїнази-1 визначався полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) діагностичними наборами «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех», методом аельної дискримінації. За допомогою реагенту «ДНК-Експрес» відділялась ДНК із букального епітелію. Обраховувались частоти алелей та частоти алельних сполучень та їх відповідність рівновазі Харді — Вайнберга за критерієм χ^2 . Детекція поліморфізму проводилась методом горизонтального електрофорезу.

Виявлена різниця в групах тільки серед монозиготних близнюків жіночої статі ($p < 0,05$), що, з нашої точки зору, потребує подальших досліджень.

Парна конкордантність за БЛД становила 0,8, що свідчило про вагомість спадкового впливу на розвиток захворювання. 24 пари ($80,0 \pm 7,4 \%$) були конкордантні за БЛД, 6 пар ($20,0 \pm 7,4 \%$) — дискордантні. Конкордантних пар із формування бронхолегеневої дисплазії було вірогідно більше ($p < 0,0001$), що свідчило про можливий вплив спадкових факторів на формування захворювання. Виявлено, що із 16 пар монозиготних близнюків 9 пар були конкордантні за БЛД у неонатальному періоді (парна конкордантність — 0,562). Із 10 пар дизиготних близнюків 7 пар — конкордантні за БЛД (парна конкордантність — 0,7). Частка спадковості (0,46) за формулою Хольцингера знаходилась в інтервалі від 0,3 до 0,7, а частка впливу факторів середовища становила 0,54, що свідчило про рівну роль спадкових і середовищних факторів у формуванні БЛД.

Під час дослідження доведений рівноцінний вплив середовищних та генетичних факторів на формування БЛД, що обумовлювало необхідність вивчення алейних варіантів поліморфізму генів щодо можливості прогнозування цього хронічного захворювання під час вагітності та в новонароджених. 60 близнюків були обстежені на наявність тригерного поліморфізму (інерції) гена матриксної металопротеїнази-1. Поліморфізм гена ММП-1 (1607insG) впливав на схильність індивідуума до бронхолегеневої дисплазії ($KW = H$ ($n = 58$) = 18,85; $p = 0,0001$). Для дітей із бронхолегеневою дисплазією було характерне переважання домінантних гомозигот (AA) та гетерозигот (Aa) за інсерцією гуаніну у 1607 положенні ($p < 0,001$), що, ймовірно, були підґрунтям до підвищеної експресії ММП-1, притаманної дітям із БЛД.

Таким чином, у дітей із БЛД визначена висока ймовірність неменделєвського, полігенного наслідування схильності до бронхолегеневої дисплазії, що підтверджується помірним порушенням рівняння Харді — Вайнберга.

6.6. Інші фактори, що можуть впливати на формування БЛД

Надмірно податлива грудна клітка. Більша величина від'ємного тиску, що генерується для розправлення дихальних шляхів, що спалися, викликає появу втягувань та деформації грудної клітки з незрілими структурами, які формують її каркас (замість розправлення ригідних легень).

Порушення механіки дихання. Внутрішньоутробні дихальні рухи мають надзвичайне фізіологічне значення, вони сприяють притоку крові до серця плода, стимуляції альвеоляризації легеневої тканини й росту судин. Деформація каркасу грудної клітки, обумовлена природженими вадами розвитку скелета, діафрагмальною грижею, кістами, пухлинами грудної порожнини, обмежує внутрішньо-утробні дихальні рухи та ріст легень.

Питання *порушення центральної регуляції дихання* обумовлені частим сполученням їх із бронхолегеневою дисплазією в пацієнтів, які знаходяться під спостереженням у центрах перинатальної патології. Пацієнти з ураженням ЦНС мають рецидивуючі респіраторні проблеми. Експерименти новозеландських учених у 2007 році довели, що ушкодження провідних шляхів на рівні шийного відділу спинного мозку в третьому триместрі вагітності веде до зниження маси легень при народженні та зменшення сумарної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у дистальному відділі респіраторного тракту. Вчені дійшли висновку, що патогенетичні основи дисплазії легень у таких дітей полягають у відсутності адекватної тяги, що гальмує альвеоляризацію респіраторного тракту. Доведені єдині генетичні основи *порушення експресії гена VEGF на ендотелії легневих судин і судин центральної нервової системи у плода людини*, що може об'єднувати в патологічні механізми респіраторну та нервову систему. Наочним прикладом є brain-lung-thyroid syndrome, обумовлений мутацією гена Nkx2.1 та тиреоїдного трансформуючого фактора з клінічними проявами гіпотиреозу, респіраторного дистрес-синдрому та хореї.

Питання для самоконтролю

1. Визначте основні етіологічні компоненти формування бронхолегеневої дисплазії в недоношених.
2. Перерахуйте фактори, що сприяють розвитку бронхолегеневої дисплазії в недоношених.
3. Опишіть роль сурфактанту та недорозвинення легень у формуванні нової форми БЛД.
4. Опишіть механізм впливу гіпероксії на формування нової форми БЛД.
5. Охарактеризуйте роль механічної вентиляції у формуванні нової форми БЛД.

6. Доведіть генетичну схильність до розвитку БЛД.
7. Опишіть вплив надмірно податливої грудної клітки на формування БЛД.
8. Охарактеризуйте роль порушення центральної регуляції дихання у розвитку певної форми БЛД.

Тестові завдання

1. Основним етіологічним фактором формування нової форми бронхолегеневої дисплазії є:

- A. Вентилятор-асоційоване ураження легень.
- B. Гіпоксія.
- C. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.
- D. Недорозвинення легень та нестача сурфактанту.
- E. Порушення нейрореспіраторного драйву.

2. Основним етіологічним фактором формування класичної форми бронхолегеневої дисплазії є:

- A. Вентилятор-асоційоване ураження легень.
- B. Недорозвинення легень та нестача сурфактанту.
- C. Ацидоз.
- D. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.
- E. Порушення нейрореспіраторного драйву.

3. Назвіть фактори, що сприяють формуванню бронхолегеневої дисплазії.

- A. Внутрішньоутробна інфекція.
- B. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.
- C. Функціонуюча артеріальна протока.
- D. Патологія, пов'язана з порушенням нейрореспіраторного драйву.
- E. Усі перераховані вище фактори.

4. У якій стадії онтогенезу легень народжуються недоношені новонароджені?

- A. Сакулярна.
- B. Ембріональна.
- C. Псевдогландулярна.
- D. Каналікулярна.
- E. Альвеолярна.

5. Позначте основні джерела вільних радикалів у легенях недоношеного.

- A. Інгаляційний кисень.
- B. Нейтрофіли.
- C. Аскорбінова кислота.
- D. Ліпідні продукти деструкції клітинних мембран.
- E. Всі перераховані вище фактори.

6. Вкажіть основні уражаючі фактори механічної вентиляції.

- A. Волюмотравма.
- B. Баротравма.
- C. Ателектатична травма.
- D. Травма, обумовлена гіперволемією.
- E. Усі названі вище фактори.

7. Охарактеризуйте сучасні уявлення про генетичну схильність до розвитку респіраторної патології.

- A. В етіології бронхолегеневої дисплазії переважають середовищні фактори.
- B. В етіології бронхолегеневої дисплазії переважають генетичні фактори.
- C. В етіології бронхолегеневої дисплазії рівноцінний вплив мають середовищні та генетичні фактори.

8. Назвіть механізми ураження легень при патологічній гіпоксії.

- A. Активація анаеробного гліколізу.
- B. Наростання ацидозу.
- C. Гальмування синтезу сурфактанту.
- D. Затримка рідини у легеновому інтерстиції.
- E. Усі перераховані вище фактори.

Патогенез формування бронхолегеневої дисплазії

7.1. Патогенез формування класичної форми БЛД

Норсвей виокремив 4 стадії розвитку класичної бронхолегеневої дисплазії (*Northwey W.H., 1967*):

I стадія (до 3-ї доби) — у перші три доби життя відзначається респіраторний дистрес-синдром новонароджених.

II стадія (4–10-й день) — протягом першого тижня виникає морфологія ексудативного бронхіоліту в легенях новонародженого. Характерний інтерстиціальний набряк, із накопиченням води та білків, які пройшли через альвеолярно-капілярну мембрану, зруйнувавши в результаті запалення та некрозу клітини альвеолярного епітелію та ендотелію капілярів. Некроз поширюється дуже швидко і протягом першого тижня зачіпає більшість бронхіол. Кількість еластину різко скорочується, а гладка мускулатура альвеол і бронхів гіпертрофується.

III стадія (на другому, третьому тижнях життя) — відзначається приплив макрофагів, плазмочитів і фібробластів. Уражуються бронхіоли, що в тяжких випадках призводить до облітеруючого бронхіоліту, бронхоектазів, гіпертрофії стінки судин та бронхів.

IV стадія (з четвертого тижня) — розвивається інтерстиціальний і перибронхіальний фіброз у поєднанні з вогнищами емфіземи, з'являються зони ателектазу. У стінках альвеол збільшується кількість ретикулярних, колагенових, еластичних волокон із поруше-

ною структурою, що дозволяє констатувати розвиток бронхолегеневої дисплазії в новонародженого.

Сформовану класичну бронхолегеневу дисплазію вважають хронічною обструктивною хворобою легень, що діагностується при збереженні ділянок фіброзу після місяця життя.

7.2. Патогенез формування нової форми БЛД

У випадку нової форми бронхолегеневої дисплазії виникають інтерстиційні зміни з порушенням колагеноутворення на тлі недорозвинення артеріол та капілярів. Легені в дітей із новою БЛД зазнають помірного фіброзуючого процесу. Переважає однорідна гіперінфляція, а великі та дрібні дихальні шляхи залишаються вільними від епітеліальної метаплазії, гіпертрофії гладкої мускулатури та фіброзу (*Hussian N.A., 1998; Овсянніков Д.Ю., 2010*). Зміни на рівні дрібних та великих альвеолярних перетинок, незважаючи на збільшення еластичності тканин, пропорційні тяжкості та тривалості дихальної недостатності (*Thibeault D.W., 2000*). Знижується

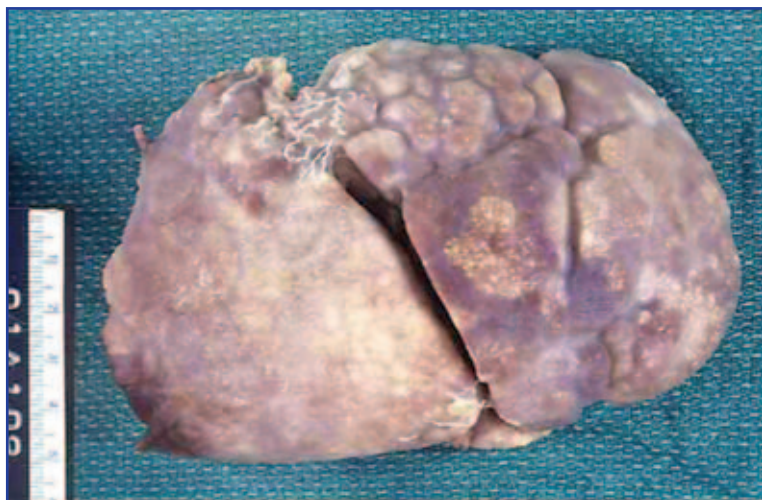


Рисунок 7.1. Макропрепарат легень дитини з бронхолегеневою дисплазією. Гальмування росту дистальних відділів — альвеол та пульмональної васкуляризації; пневмофіброз

мікроциркуляція та альвеоляризація. Площа поверхневих альвеол зменшується, що пов'язано з дисморфологічно зміненим легеним мікроциркуляторним руслом (Coalson J.J., 1999). Зберігаються ознаки запалення — у дихальних шляхах збільшується кількість нейтрофілів та прозапальних цитокінів. Знижена макрофагальна функція, що сповільнює елімінацію патогенів (рис. 7.1).

Недорозвинення артеріол, їх дисморфія на тлі інтерстиційного набряку, обумовленого вентиляцією з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах, запаленням та ендотеліальною дисфункцією, обтяжує перебіг нової БЛД.

7.3. Патогенез легеневої гіпертензії в дітей із БЛД

За даними European Society of Cardiology (ECS), бронхолегенева дисплазія займає 1/4 частину в структурі етіології легеневої гіпертензії у дітей. Результати дослідження Університету Колорадо, завершеного у 2012 році, визначили, що кожна друга дитина з тяжкою ЛГ на тлі БЛД помирає на першому році життя. Поряд із цим своєчасне виявлення ЛГ сприяло зниженню фатального ризику.

Основою легеневої гіпертензії в дітей із бронхолегеневою дисплазією є гіпоксія. У недоношених зменшений сумарний просвіт судин, гіпоксія, гіперкапнія викликають підвищений опір легеневого кровообігу, легеневу гіпертензію. Подальший перебіг ЛГ активують два фактори: гіпоксія і гіперкапнія, що підсилюють гіпертензію. Процес переходить у другу стадію, до спастичної легеневої гіпертензії приєднується застійна. При тривалій легеневій гіпертензії в частини пацієнтів мають місце колатералі, пов'язані з системним кровообігом (аортою, підключичною артерією). Ріст колатералей може стимулювати гіпоксія та хронічне запалення. У зв'язку з анатомічними особливостями альвеолярно-капілярного русла виникає шунтування крові, що збільшує гіпоксію. Хвилинна альвеолярна вентиляція і серцевий викид не відповідають одне одному. Наростає $p\text{CO}_2$ і нарівні з гіпоксією підтримує вазоконстрикцію та спричиняє розвиток легеневої гіпертензії з формуванням легеневого серця. Третя стадія, необоротна, — фіброз легених судин. Звичайно, діти з бронхолегеневою дисплазією мають повільний розвиток легеневої гіпертензії. У моделях бронхолегеневої

дисплазії з легеневою артеріальною гіпертензією в інтермедії судин виявлялися фіброblastи. Відомо, що фіброblastи чутливі до гіпоксії клітин, які продукують матриксну протеїназу-2 (ММП-2) під впливом прозапальних цитокінів (*Frid M., Aldashev A., 1999; Das M., Dempsey E. C., 2000; Ambalavanan N., 2004*).

Питання для самоконтролю

1. Назвіть основні стадії патогенезу класичної форми бронхолегеневої дисплазії.
2. Опишіть патогенез формування нової форми бронхолегеневої дисплазії.
3. Опишіть патогенез легеневої гіпертензії в дітей із БЛД.

Тестові завдання

1. Який основний етіологічний фактор формування нової форми БЛД?

- A. Вентилятор-асоційоване ураження легень.
- B. Гіпоксія.
- C. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.
- D. Недорозвинення легень та нестача сурфактанту.
- E. Порушення нейрореспіраторного драйву.

2. Який основний етіологічний фактор формування класичної форми БЛД?

- A. Вентилятор-асоційоване ураження легень.
- B. Недорозвинення легень та нестача сурфактанту.
- C. Гіпоксія.
- D. Генетична схильність до розвитку респіраторної патології.
- E. Порушення нейрореспіраторного драйву.

3. Для якої стадії формування класичної БЛД характерний розвиток ексудативного бронхіоліту?

- A. I стадія.
- B. III стадія.
- C. II стадія.
- D. IV стадія.
- E. V стадія.

4. Для якої стадії формування класичної БЛД характерний розвиток облітеруючого бронхіоліту?

- A. II стадія.
- B. I стадія.
- C. V стадія.
- D. III стадія.
- E. IV стадія.

5. Для якої форми БЛД у патогенезі переважає гіперінфляція, а великі та дрібні дихальні шляхи залишаються вільними від епітеліальної метаплазії?

- A. Для нової форми.
- B. Класичної форми.
- C. БЛД доношених.
- D. БЛД недоношених.
- E. Старої форми.

Етап формування бронхолегеневої дисплазії в недоношеного

Формування БЛД припускається з 10–14-го дня життя за умови розвитку стійкої дихальної недостатності (іноді після поліпшення стану) в дитини, яка перебуває на ШВЛ або НСРАР або отримує киснетерапію з приводу респіраторного дистрес-синдрому (Овсянников Д.Ю., 2010; ATS 2012; ERS, 2014).

Формування БЛД не є діагнозом. Підозра на формування БЛД — стадія розвитку захворювання, що потребує від лікаря ретельного аналізу етіопатогенетичних механізмів з усуненням останніх на етапі виходжування новонародженого для профілактики розвитку захворювання.

8.1. Клінічні критерії формування бронхолегеневої дисплазії у недоношеного

Діагностика формування бронхолегеневої дисплазії вважається складним завданням через відсутність чітких рентгенологічних ознак та важкість диференціювання даної патології із супутньою патологією центральної нервової та серцево-судинної систем.

Сприяють формуванню бронхолегеневої дисплазії госпітальна інфекція з розвитком пневмонії, наявність ліво-правого шунта, порушення нейрореспіраторного драйву. Ранніми критеріями розвитку бронхолегеневої дисплазії є відсутність позитивної динаміки або розвиток стійкої дихальної недостатності після поліпшення стану в новонародженого, який перебуває на штучній вентиляції

легень із приводу респіраторного дистрес-синдрому. Робочою групою ATS у 2012 визначено критерії діагностики та розроблений алгоритм визначення киснезалежності (*див. розділ 5, рис. 5.1*).

Залежність від кисню в новонародженого може проявлятися по-різному. У легких випадках спостерігається лише неможливість зниження концентрації кисню та пом'якшення параметрів ШВЛ протягом перших 2 тижнів життя, у тяжких випадках на тлі штучної вентиляції легень зберігається гіпоксемія, неможливо «зняти» дитину із ШВЛ протягом декількох місяців.

Частина дітей мають мінімальне ураження легень і після ШВЛ/НСРАР/киснетерапії протягом декількох діб обходяться без додаткового кисню, але пізніше діти стають киснезалежними.

Для клінічної картини формування БЛД характерні тахіпное, експіраторна задишка з втягненням податливих місць грудної клітки, акроціаноз (*рис. 8.1*).

Грудна клітка емфізематозно здута, симптом «гойдалки». Для аускультативної картини типовим є послаблення дихання та кре-



Рисунок 8.1. Дитина Р., 17 діб життя (постконцептуальний вік 31 тиждень). Ціаноз стоп

пітація, що відображають розвиток інтерстиціального набряку. Новонародженим із $Mt \leq 1500$ г перкусія не проводиться через ризик інтракраніальних крововиливів. Предикторами БЛД вважаються епізоди бронхіальної обструкції на тлі ригідності грудної клітки. Епізоди бронхіальної обструкції реєструються на 3–4-му тижні життя з десатурацією, що клінічно проявляється свистячими хрипами, задишкою, ціанозом, ригідністю грудної клітки.

При формуванні нової форми БЛД можливе повернення на штучну вентиляцію легень та реінтубацію після первинного покращання стану пацієнта, що завжди пов'язано з менш сприятливим прогнозом захворювання. Розвитку БЛД сприяють аспірація меко-ню, сепсис, нозокоміальна пневмонія, хірургічне втручання, що супроводжуються пролонгованою ШВЛ.

Для визначення клінічних предикторів формування бронхолегеневої дисплазії за допомогою дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса нами проаналізовано 25 клінічних параметрів, симптомів та синдромів та визначені вірогідні клінічні предиктори формування бронхолегеневої дисплазії. Ранговий розподіл за ступенем впливу предикторів формування БЛД у новонароджених віком від 10 до 28 днів життя поданий на *рис. 8.2*.

У рамках науково-дослідної роботи кафедри розроблений алгоритм ранньої діагностики формування бронхолегеневої дисплазії, що передбачає проведення тесту клінічного визначення формування БЛД та поглиблену діагностику формування бронхолеге-

Наявність «целофанової» крепітації	Ранг 4,1 KW: $H(1) = 33,39$, $p = 0,001$
Наявність синдрому бронхіальної обструкції	Ранг 3,9 KW: $H(1) = 28,64$, $p = 0,001$
Добове збільшення $Mt < 15$ г/добу	Ранг 3,5 KW: $H(1) = 24,36$, $p = 0,001$
Наявність здуття грудної клітки	Ранг 3,37 KW: $H(1) = 30,31$, $p = 0,001$
Наявність тахіпною понад 60 дихальних рухів за хвилину або епізоди апноє ≥ 20 секунд	Ранг 2,52 KW: $H(1) = 14,5$, $p = 0,01$
Маса тіла при народженні < 1000 г	Ранг 2,46 KW: $H(1) = 24,36$, $p = 0,001$
Ригідність та обмеження екскурсій грудної клітки	Ранг 2,05 KW: $H(1) = 8,88$, $p = 0,0029$

Рисунок 8.2. Ранговий розподіл клінічних предикторів формування бронхолегеневої дисплазії у новонароджених віком від 10 до 28 днів життя

невої дисплазії (рис. 8.3). При створенні алгоритму враховувалися рекомендації American Thoracic Society (2012), Європейського респіраторного товариства (2013) та Російського респіраторного товариства (2013), що були доповнені власними розробками.

Новонародженому з киснезалежністю, який мав РДС в анамнезі, після 10-ї доби життя проводиться тест клінічного визначення формування БЛД. При набраній сумі балів ≥ 9 визначається необхідність проведення поглибленої діагностики, що включає визначення формування БЛД за рентгенологічними ознаками та виявлення обтяжуючих факторів щодо формування бронхолегеневої дисплазії. Особливістю алгоритму є простота та чіткість дій щодо формування БЛД у новонародженого: за наявності клінічних ознак формування БЛД лікар оцінює рентгенологічні маркери й аналізує та усуває обтяжуючі фактори.

Алгоритм ранньої діагностики формування БЛД був апробований на 62 недоношених новонароджених. За даними дослідження створено 2 групи: 1-ша група (32 пацієнти) — діти з БЛД, сформованою на 28-му добу життя; 2-га група (30 пацієнтів) — діти, у яких на 28-му добу життя не встановлений діагноз бронхолегеневої дисплазії (табл. 8.1).

Проведений тест на відтворення, який наведено нижче.

$$\text{Відтворення} = D / (D + C + B) \cdot 100 \% = 29 / (29 + 1 + 1) \cdot 100 \% = 93,5 \%. (1)$$

Надійність і обґрунтованість алгоритму ранньої діагностики формування БЛД визначалися двома тестами: чутливістю і специфічністю (формули (2), (3)).

Таблиця 8.1. Частота виявлення ефективності терапії за результатами використання алгоритму ранньої діагностики формування БЛД

Групи недоношених	Тест клінічного визначення формування БЛД, абс. (%)		Усього
	Позитивний	Негативний	
Недоношені, у яких сформувалася БЛД	31 (96,8) — А	1 (3,1) — В	32
Недоношені, у яких не сформувалася БЛД	1 (3,3) — С	29 (96,6) — D	30
Усього	32	30	62

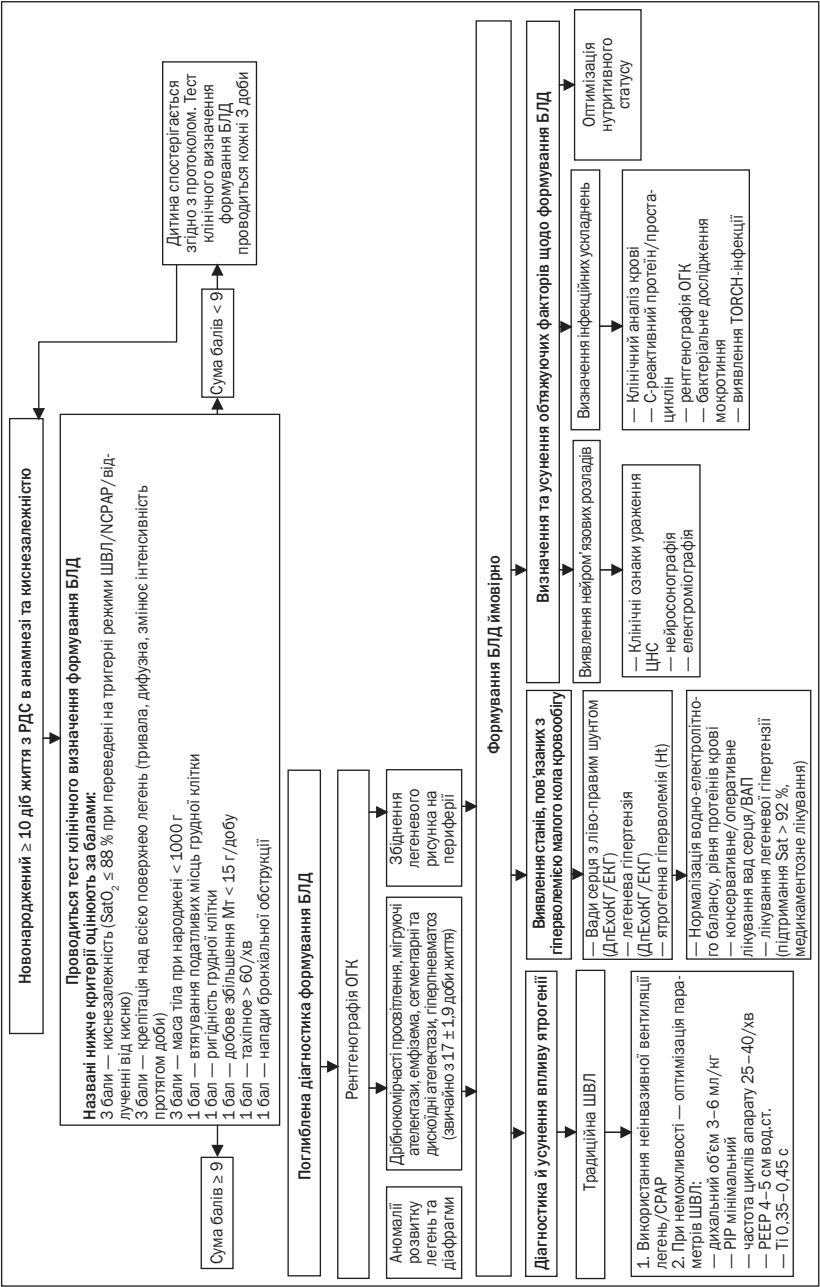


Рисунок 8.3. Алгоритм ранньої діагностики формування бронхолегеневої дисплазії в недоношеного

Специфічність = $A / (A + C) \cdot 100 \% = 31 / (1 + 31) \cdot 100 \% = 96,8 \%$. (2)

Чутливість = $D / (D + B) \cdot 100 \% = 29 / (29 + 1) \cdot 100 \% = 96,6 \%$. (3)

Виявлена здатність «згущувати», що позначено нами як індекс концентрації:

$$\text{Індекс концентрації} = D(A + B) / A(C + D) = 23(17 + 1) / 17(1 + 23) = 414 / 408 = 1,014. (4)$$

Виявлено високе відтворення (93,5 %) алгоритму ранньої діагностики формування бронхолегеневої дисплазії, що важливо для оцінювання його стійкості при впровадженні в практику. Висока чутливість (96,8 %) і специфічність (96,6 %) свідчать про значну надійність використання алгоритму ранньої діагностики формування бронхолегеневої дисплазії в умовах амбулаторії та стаціонару.

Для спрощення щоденного аналізу стану новонародженого та визначення ризику формування бронхолегеневої дисплазії розроблена комп'ютерна програма — алгоритм ранньої діагностики формування БЛД у новонародженого (рис. 8.4).

Рисунок 8.4. Інтерфейс програми-алгоритму визначення формування БЛД у недоношеного

8.2. Моніторування стану пацієнта на етапі формування БЛД

Моніторування стану пацієнту повинно включати всі аспекти патогенезу та можливих ускладнень захворювання (табл. 8.2).

Таблиця 8.2. Методи дослідження для моніторування стану пацієнта на етапі формування БЛД (з 10-ї доби життя)

Дослідження	Мета	Можливі зміни та їх вплив на стан пацієнта	Терміни виконання
1	2	3	4
Моніторування сатурації кисню під час сну/неспанья/годування	Підтримання SpO_2 у крові після 10 днів життя 92–96 % (SpO_2 при легеневої гіпертензії 94–96 %)	Падіння SpO_2 крові < 92 % (при легеневої гіпертензії SpO_2 < 94 %) сприяє підвищенню тиску в легеневої артерії, що погіршує вентиляційно-перфузійні співвідношення. Підвищення SpO_2 > 96 % — ризик ретинопатії недоношених	Постійно
Капнографія (методика проведення капнографії подана в додатку 8)	Оцінка PetCO_2 у повітрі, що видихається	Характерне підвищення PetCO_2 > 6 % (45 мм рт.ст.)	Постійно
Контроль системного артеріального тиску (норми подані в додатку 9, 10)	Виявлення підвищення АТ на тлі порушень легеневої гемодинаміки	Можливе формування артеріальної гіпертензії за рахунок вазоконстрикції на тлі гіпоксії	Постійно
Моніторування електролітів/кисотно-лужного стану крові (у дітей з БЛД при пункційному заборі крові показники PaO_2 та PaCO_2 невірні, можливі епізоди падіння PaO_2 під час забору крові)	Підтримання: рН 7,2–7,4; PaO_2 55–70 мм рт.ст.; PaCO_2 45–55 мм рт.ст. (при стабільних показниках рН та PaO_2 допускається PaCO_2 60–70 мм рт.ст.)	При тривалому підвищенні PaCO_2 можливий розвиток резистентності дихального центру. Ацидоз та гіпоксія сприяють погіршенню клітинного метаболізму, зменшенню синтезу сурфактанту, пролонгації інтерстиціального набряку	За показаннями
Клінічний аналіз крові	Виявлення нейтрофілних зсувів для запобігання приєднанню бактеріальної інфекції. Виявлення анемії	Клінічні прояви бактеріальної інфекції в недоношених дітей на етапі формування БЛД. Часто розвивається анемія недоношених або/та обумовлена хронічною гіпоксією	1 раз на 7 діб

Продовження табл. 8.2.

1	2	3	4
Визначення наявності внутрішньотрубно́ї інфекції	Доцільно визначати ПЛР та/або IgM	Погіршують прогноз щодо формування БЛД уреаплазменна, цитомегаловірусна (рідше хламідійна, мікоплазменна) інфекції за рахунок персистенції запалення та гальмування органогенезу легень	За показаннями
Бактеріальне дослідження мокротиння (методика забору індукованого мокротиння подана в додатку 12)	Рішення питання про призначення/корекцію антибактеріальної терапії	Характерна флора в мокроті дітей із БЛД: <i>Kl.pneumonia</i> (48 %); <i>Ps.aeruginosae</i> (30 %); <i>S.viridans</i> (24 %); <i>E.cloacae</i> (24 %); <i>E.coli</i> (23 %); <i>Str.haemolitic</i> (14 %) (Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., 2013)	1 раз на 7 діб
Рентгенографія ОГК	Типові для класичної БЛД рентгенологічні зміни з'являються з 3-го тижня життя недоношеного. Шкала W. Northway незамінна для дітей, які формують класичну БЛД. Водночас у сучасній структурі бронхолегеневої дисплазії не в усіх пацієнтів спостерігається послідовний розвиток стадій захворювання за W. Northway, також відмічається поступове збільшення тривалості II і III стадій захворювання. Кореляцію рентгенологічних змін із даними автопсії виявлено тільки в 40 % хворих. У 52 % дітей із БЛД рентгенологічні зміни відстають від морфологічних у перші 10 діб життя. У дітей із новою формою рентгенологічні зміни мінімальні: неоднорідність легеневого рисунку з ділянками фіброзу на тлі гіперінфляції. Можуть виявлятися мігруючі персистуючі ателектази		1 раз на 7 діб
ЕКГ ДпЕхоКГ	Визначення параметрів правих відділів серця. Скринінг природжених вад серця	Діагностика ВАП. Виключення природжених вад серця. Контроль тиску в легеневій артерії	1 раз на 7 діб
Визначення прозапальних медіаторів: ФНП-α, прокальцитоніновий тест, визначення рівня СРП	Виявлення ознак запалення	↑ФНП-α, позитивний прокальцитоніновий тест, ↑СРП асоціюється з пневмонією, сепсисом	За показаннями

Закінчення табл. 8.2.

1	2	3	4
TGF-β* ICAM-1* IL-8* VEGF*	Виявлення маркерів розвитку бронхолегеневої дисплазії	Інформативним предиктором формування БЛД є ↑TGF-β. Значущі ↑ICAM-1, ↑IL-8 та ↓VEGF як маркери розвитку бронхолегеневої дисплазії*	За показаннями
Консультації спеціалістів: пульмонолога, невролога, сурдолога, окуліста генетика, кардіолога	Визначення коморбідної патології	Своєчасне виявлення ПВС, ретинопатії, глухоти, патології ЦНС. Визначення генетичного поліморфізму, що асоціюється з БЛД	За показаннями

Примітка: * — результати досліджень, проведених United States National Institute of Child Health Development (2012); зниження VEGF є характерним маркером БЛД і в обстежених нами дітей.

Таблиця 8.3. Стадії розвитку бронхолегеневої дисплазії (Northway W., 1967)

Стадія БЛД	Вік (діб)	Характеристика патологічних змін	
I	2–3	РДС, гостре ураження легень	Нодозно-ретикулярна сітка, повітряна бронхограма
II	4–10	Ексудативний бронхіоліт, інтерстиціальний набряк	Зменшення прозорості легень, нечіткі контури серцевої тіні
III	11–20	Проліферативний бронхіоліт	Дрібнокістозні просвітлення, мігруючі ателектази
IV	21–28	Облітеруючий бронхіоліт, фіброз	Емфізема, лінійні стрічкоподібні ущільнення, що чергуються із зонами просвітлення

Питання про проведення комп'ютерної томографії легень у новонароджених на етапі формування бронхолегеневої дисплазії дискусабельне. Рекомендовано проведення ВРКТ легень при підозрі на аномалію будови легень, специфічні процеси у легенях, при тяжкому перебігу бронхолегеневої дисплазії.

8.3. Диференціальна діагностика на етапі формування БЛД

Особливістю більшості захворювань, з якими проводиться диференціальна діагностика бронхолегеневої дисплазії, є можливість їх коморбідного існування, що утруднює діагностику БЛД та лікування пацієнта.

Захворювання, з якими проводиться диференціальна діагностика на етапі формування бронхолегеневої дисплазії:

- 1) аномалія розвитку респіраторного тракту: гіпоплазія легень, лобарна емфізема, езофагеальна атрезія, діафрагмальна грижа (*табл. 8.4*);
- 2) вторинні ателектази (*табл. 8.5*);
- 3) постінтубаційне ураження трахеї (*табл. 8.5*);
- 4) пневмоторакс (*табл. 8.5*).

8.4. Профілактика формування БЛД

Складність профілактики БЛД визначається терміном установлення діагнозу, наявністю супутньої патології. При ранньому визначенні ризику формування БЛД необхідно зменшити ступінь тяжкості та запобігти розвитку необоротних хронічних змін.

Перелік заходів профілактики формування БЛД:

1. Оптимальна респіраторна підтримка.
2. Профілактика інфекційних ускладнень.
3. Оптимальне годування.
4. Сурфактантна терапія.
5. Глюкокортикоїдна терапія.
6. Інгаляційні бронхолітики.
7. Метилксантини.
8. Діуретична терапія.
9. Мембранопротекторна терапія.
10. Корекція анемії.
11. Корекція кальцієво-фосфорного обміну.
12. Лікування легеневої гіпертензії (*див. розділ 10.12*).
13. Консервативне або хірургічне закриття артеріальної протоки (*див. розділ 8.9.3*).

Таблиця 8.4. Диференціальна діагностика рідких аномалій розвитку дихальної системи та БЛД у новонароджених

	БЛД	Гіппоплазія легень	Лобарна емфізема	Езофагеальна атрезія	Діафрагмальна грижа
Етіологія	Незрілість; вентилятор-асоційоване ураження легень; інфекція	Недостатність дихання плоду (нейром'язові розлади); неможливість розширення легень (діафрагмальна грижа, плеврит); олігоамніон	Хрящовий дефіцит долівового бронха	Факторами розвитку респіраторних розладів вважають аспірацію шлунковим вмістом чи слиною	Виникає дефект у діафрагмі в результаті стійкого плевроперитонеального каналу, обумовленого недостатністю компонентів м'язового шару. Абдомінальні структури проникають у грудну клітку, обумовлюючи виникнення грижі
Обсяг ураження	Легені уражені дифузно	Легені уражені дифузно	Часто уражена ліва верхня частка (50 %), права середня частка (24 %), права верхня частка (18 %)	Атрезія верхнього відділу стравоходу, стравохід має форму сліпої кишені. Часто верхня частина стравоходу має сліпий кінець, а нижня частина підймається із трахеї, вище за кіль	У 80 % діафрагмальних гриж із лівого боку
Клінічні прояви	Задихка, ригідність грудної клітки, ціаноз, крепітація	Можливі дисморфії обличчя. Незалежно від терміну гестації розвивається РДС. Часто пневмоторакс. Легені жорсткі, рух грудної клітки незначний	Розвиток РДС часто відбувається приховано та непомітно, зазвичай протягом 2–3 тижнів, і обумовлений колапсом легень навкруги роздутої частки. Середостіння зміщується та деформує стінку грудної клітки	Характерні ціаноз та кашель під час годування. Діагностика проводиться за допомогою катетеризації шлунка. Показана рентгенографія органів грудної клітки	Характерні звуки перистальтики кишечника над грижею. Показана рентгенографія органів грудної клітки
Внесок у розвиток БЛД		Значний, за рахунок підвищення ригідності легень	Зустрічається рідко, внесок у формування БЛД визначити важко	Зустрічається рідко, внесок у формування БЛД визначити важко	Значний за рахунок частоті гіппоплазії легень та потреби оперативного втручання й ШВЛ

Таблиця 8.5. Диференціальна діагностика БЛД у новонароджених

	БЛД	Ателектаз	Постінтубаційне ураження трахеї	Пневмоторакс
Визначення	Хронічне захворювання легень	Колапс частини легень, що може бути як субсегментарним, так і всієї легені. Ателектаз — практично завжди вторинне явище	Виявляється в 3–5 % дітей, які перебували на штучній вентиляції легень у період новонародженості	Виявляється в 1 % новонароджених (частіше в недоношених) на тлі механічної ШВЛ. Пневмоторакс у більшості випадків має стерту клінічну симптоматику
Етіологія/патогенез	Незрілість; вентилятор-асоційоване ураження легень; інфекція	Аспірація шлункового слизу, молока; обструктивний бронхіт; пневмонії. У результаті етіологічних факторів виникає шунтування крові в місцях ателектазу, що приводить до гіпоксемії	Грубі маніпуляції під час інтубації трахеї, неправильного обрання діаметр інтубаційної трубки, тривала механічна вентиляція	«Жорсткі» параметри вентиляції; природжені аномалії розвитку легень
Діагностика	Задихка, ригідність грудної клітки, ціаноз, крепітація	Перший симптом — прискорене дихання. Якщо ателектаз великий, то дитина може «хрюкати» при спробі створювати авто-ПТКВ. Має місце локальна симптоматика (ослаблення дихання з боку ателектазу, укорочення перкуторного звуку в ділянці ателектазу, западання грудної клітки в місці ателектазу)	Маркером постінтубаційного ураження трахеї є інспіраторна задихка та шуми, втягування нижніх відділів грудної клітки під час вдиху. Для уточнення діагнозу проводиться пряма ларингоскопія	Раптово: занепокоєння, задихка, ціаноз, сухий кашель, колапс. Може бути рефлексаторний параліч дихального та судинного центрів. Іноді виникає підкірна емфізема. При огляді — асиметрія грудної клітки, розширення й згладжування міжреберних проміжків. Хвора сторона не бере участі в диханні. При аускультації дихання ослаблене або зовсім не проводиться. Рентгенологічна картина: на хворому боці суцільне просвітлення, у середостінні у вигляді тіні різної величини, діафрагма сплюснена й нерухома
Лікування	Див. розділ 9	Інтубація трахеї, санація трахеобронхіального дерева, спроба розправити ателектаз високо-частотною вентиляцією, бронхоскопія	При помірному звуженні — моніторування. При значному порушенні дихання — стентування/трахеостомія	При малосимптомному пневмотораксі — моніторування стану. При значному порушенні дихання та кровообігу — пункція та відсмоктування повітря. При клапанному пневмотораксі — дренаж із накладенням апарату активної аспірації. Краще — неінвазивна вентиляція легень

8.4.1. Оптимальна респіраторна підтримка

Рекомендовано проводити респіраторну терапію без ручної вентиляції для запобігання гіпероксії, баро- та волюмотравмі. Перевага надається проведенню NCPAP (рис. 8.5), що має бути раннім та агресивним.

NCPAP

У дітей з ДНМТ та ЕНМТ показано NCPAP за наявності регулярного спонтанного дихання (у тому числі стогнучого з втягуванням податливих місць) та ЧСС > 100 на хвилину. NCPAP проводиться за допомогою біназальних канюль (РЕЕР 4–5 см вод.ст.; FiO₂ 0,21).

Респіраторна підтримка NCPAP зменшує ушкодження легень. Центри, що використовують NCPAP, сурфактант та індометацин, мали найнижчі показники бронхолегеневої дисплазії (Rutter M., Caniggia I., 2007).

Деякі неонатологи рекомендують короткі періоди інтубації для розподілу сурфактанту з подальшою екстубацією та переведенням на NCPAP, щоб звести до мінімуму ризик БЛД (Cochrane R., 2000). Ця стратегія може бути найбільш ефективною в дітей із масою 1000–1500 г та помірним респіраторним дистрес-синдромом.

Оптимальні рівні кислотно-лужного стану при проведенні NCPAP:

- рН 7,2–7,3;
- рСО₂ 45–55 мм рт.ст.;
- рО₂ 50–70 мм рт.ст.

Для досліджень рекомендовано отримання крові через венозні катетери. Венозна пункція не показана, оскільки може значно змінювати параметри за рахунок болю та дискомфорту новонародженого, а результати аналізу капілярної крові можуть значно варіювати. Перевага надається пульсоксиметрії.



Рисунок 8.5. Дитина К., 36 тижнів постконцептуального віку, отримує NCPAP

ШВЛ

Показання до штучної вентиляції легень у новонароджених (Наказ МОЗ України від 21.08.2008, № 484):

— міжреберна та стернальна ретракція та тахіпноє ($\text{ЧД} > 60\text{--}70$ на хвилину);

— центральний ціаноз (періоральний ціаноз, або $\text{SpO}_2 < 85\%$ при оксигенації в палатці, або NCAP із $\text{FiO}_2 > 60\text{--}70\%$);

— постійні апное, що не піддаються лікуванню (кофеїн, NCAP);

— тяжка гіперкапнія: $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт.ст. на ранніх стадіях РДС та $\text{PaCO}_2 > 70\text{--}80\%$ при дихальних розладах, що зберігаються, і $\text{pH} < 7,2$;

— тяжка гіпоксемія: $\text{PaO}_2 < 40\text{--}50$ мм рт.ст. при оксигенації через маску, NCAP з $\text{FiO}_2 > 60\text{--}70\%$.

Високочастотна осциляторна стратегія — стратегія вибору при БЛД. Неінвазивна вентиляція знижує ризик бронхолегеневої дисплазії (Coalson J.J., 1999; Yoder B.A., 2000; Guideline ERS, 2013).

Вентиляційна стратегія при неможливості проведення неінвазивної вентиляції легень

1. Рекомендовано використання параметрів вентиляції: високої частоти ($> 60/\text{хв}$), помірної РЕЕР ($4\text{--}5$ см вод.ст.), низької РІР ($10\text{--}20$ см вод.ст.), Ti $0,3\text{--}0,4$ с, V_T $3\text{--}6$ мл/кг маси тіла.

2. Допустимий гіперкапнічний ацидоз.

3. Оптимальний РЕЕР $3\text{--}6$ см вод.ст. (\downarrow РЕЕР — ризик ателектазів, \downarrow ФЗО, \downarrow PaO₂; \uparrow РЕЕР — \downarrow V_T, \uparrow ФЗО, \uparrow PaCO₂).

4. \uparrow РЕЕР краще, ніж \uparrow РІР або \uparrow T_I, визначає функціональний залишковий простір. Необхідно підтримувати оптимальний РЕЕР для запобігання альвеолярному колапсу та покращення V/Q.

5. Зміни РІР впливають на PaO₂ за рахунок впливу на середній тиск у дихальних шляхах та співвідношення V/Q, оскільки рівень РІР впливає на градієнт тиску, що визначає об'єм притоку: при \downarrow РІР — \uparrow PaO₂ та \downarrow PaCO₂; \uparrow РІР підвищує ризик волюмотравми, синдрому відтоку повітря та легеневого ураження; $\uparrow\uparrow$ РІР може підтримувати гіперінфляцію, зменшувати легеневу перфузію та серцевий викид, що призводить до \downarrow PaO₂. Необхідно дотримуватися мінімально ефективного РІР: починати з малого (наприклад, $15\text{--}20$ см вод.ст.) і повільно збільшувати (покроково, на $1\text{--}2$ см вод.ст.).

6. Ризик кисневої цитотоксичності нижчий за волюмотравму з $\text{FiO}_2 < 0,6-0,7$.

7. Відлучення від допоміжної штучної вентиляції проводиться швидко.

Киснетерапія

Киснетерапія — дотація кисню за допомогою шолома/носових канюль/носових катетерів/через маску кисневим концентратором з $\text{FiO}_2 0,3-0,4$.

При $\text{SpO}_2 < 92\%$ (у дітей із легеневою гіпертензією $\text{SpO}_2 < 94\%$) кисень призначається додатково. У гострій фазі дихальних розладів можлива $\text{SpO}_2 85-92\%$. Етапи відлучення від терапії киснем подано на рис. 8.6.

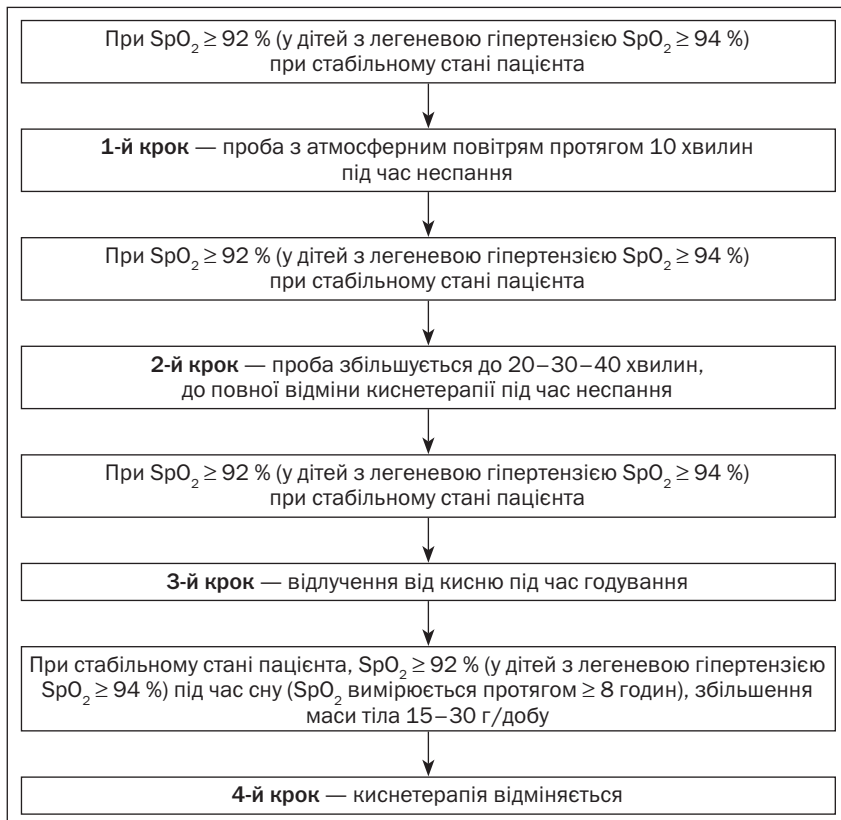


Рисунок 8.6. Етапи відлучення від терапії киснем

8.4.2. Профілактика інфекційних ускладнень

Необхідні підтримання санітарно-гігієнічних норм відділення та профілактика респіраторних інфекцій. Температура повітря в палаті +28 °С. Поза в ліжку — на животі або з підведеною верхньою половиною тулуба (30°).

Запобігання інфікуванню респіраторно-синцитіальним вірусом

Недоношені мають менший об'єм та площу поверхні легенів, кількість альвеол також зменшена на тлі збільшення товщини стінки, мало трансплацентарно перенесених IgG (масивний транспорт IgG відбувається з 36-го тижня гестації) (*Мазурин А.В., 1999*). Діти з малою масою тіла при народженні мають більш високий ризик госпіталізації при інфікуванні респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV). Виявлено, що рівень госпіталізації для доношених дітей через RSV-інфекцію становив 3 %, у дітей віком 33–36 тижнів — 5,7 %, 29–33 тижні — 6,6 %.

32 % недоношених із RSV-інфекцією госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії, 17 % дітей була потрібна штучна вентиляція легень, 3,5 % недоношених із респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією померли протягом 2 тижнів після початку захворювання (*Greenough A., 2009*).

Палівізумаб

Показання до призначення палівізумабу¹:

1) дітям віком < 6 міс. із гестаційним віком при народженні ≤ 35 тижнів.

2) дітям віком < 2 років із бронхолегеневою дисплазією.

3) дітям віком < 2 років із гемодинамічно значущими вродженими вадами серця.

¹ Палівізумаб являє собою гуманізовані моноклональні антитіла IgG1K, що взаємодіють з епітопом А антигену білка злиття (білок F) респіраторного синцитіального вірусу. Молекула палівізумабу складається з людських (95 %) і мишачих (5 %) послідовностей. Палівізумаб має фармакокінетичний профіль, подібний до антитіла IgG1 людини щодо обсягу розподілу (у середньому 57 мл/кг) терміну напіввиведення (у середньому 18 днів). У дослідженнях з профілактики респіраторно-синцитіальної інфекції в дітей із бронхолегеневою дисплазією середній період напіввиведення палівізумабу становив 20 днів, а щомісячні внутрішньом'язові дози 15 мг/кг забезпечували середню 30-денну концентрацію активної речовини в сироватці крові близько 40 мкг/мл після першої ін'єкції, 60 мкг/мл після другої й приблизно 70 мкг/мл після третьої та четвертої ін'єкції.

Спосіб застосування та дози палівізумабу. Разова доза препарату становить 15 мг/кг. Уводять внутрішньом'язово, переважно в зовнішню бічну ділянку стегна. Сідничний м'яз не слід часто використовувати для проведення ін'єкцій через ризик пошкодження сідничного нерва. Якщо обсяг дози перевищує 1 мл, то препарат уводять у декілька місць.

Схема застосування складається з 5 ін'єкцій препарату, проведених з інтервалом в 1 місяць протягом сезонного підвищення рівня захворюваності, спричиненої респіраторно-синцитіальним вірусом. Бажано, щоб перша ін'єкція була зроблена до підвищення рівня захворюваності. Переваги більш тривалого застосування препарату не виявлені. Дітям, які були інфіковані респіраторно-синцитіальним вірусом під час застосування палівізумабу, рекомендується продовжити його застосування щомісяця протягом усього підйому захворюваності, щоб знизити ризик реінфекції.

Антибіотикотерапія

Використовувати антибіотики з профілактичною метою недоцільно.

У формуванні сучасної бронхолегеневої дисплазії висока ймовірність ролі інфекційного фактора. Одним зі збудників, з приводу якого тривають дискусії, вважається *Ureaplasma urealyticum* (Heggie A. та співавт., 2001). Сепсис є фактором, що підвищує ризик БЛД (Van Marter K. та співавт., 2002).

Разом з тим будь-яка інфекція активізує запалення з подальшим пошкодженням легенів новонароджених. Тому стратегія профілактики БЛД направлена на раннє виявлення інфекції, що сприяє ураженню респіраторного тракту.

Показання до призначення антибактеріальної терапії: пневмонія, сепсис, інші бактеріальні ускладнення, уреаплазменна інфекція (додаток 2Г).

Критерії відміни антибактеріальної терапії: через 2 доби після відсутності лабораторного підтвердження інфекції.

8.4.3. Годування

На етапі формування бронхолегеневої дисплазії обсяг і спосіб харчування залежать від терміну гестації та маси тіла дитини при народженні. Перевага надається ентеральному харчуванню «наздоганяючого росту» (через зонд або з пляшечки біля грудей матері).

Нижче наведений об'єм шлунка новонародженого залежно від маси тіла (*табл. 8.6*).

Таблиця 8.6. Об'єм шлунка новонародженого залежно від маси тіла

Маса тіла недоношеного	Об'єм шлунка	Маса тіла недоношеного	Об'єм шлунка
500 г	6–8 мл	1000 г	20 мл
600 г	8–10 мл	1250 г	25 мл
700 г	10–12 мл	1500 г	30 мл
800 г	16 мл	2000 г	40 мл
900 г	18 мл	2500 г	50 мл

Вимоги щодо денної норми нутрієнтів на етапі формування бронхолегеневої дисплазії подано в *табл. 8.7*.

Таблиця 8.7. Денна норма нутрієнтів на етапі формування бронхолегеневої дисплазії

Калорійність	Білок	Ліпіди	Вуглеводи
135 ккал/кг/добу ¹	3–3,5 г/кг/добу ²	4 г/кг/добу ³	12–13 г/кг/добу

Примітки: ¹ — не доведено ефективність підвищення калорійності вище за 135 ккал/кг/добу (Овсянніков Д.Ю., 2010); ² — дефіцит білкового харчування може пригальмувати ріст легень та синтез ДНК (Sonesko I.R., Innis S.M. 1993); ³ — у новонароджених з ЕНМТ високий рівень ліпідів у крові може сприяти переокисленню ліпідів та викликати вторинний дефіцит сурфактанту (Sonesko I.R., Banclari E., 1999). При нормальних тригліцеридах сироватки крові можна збільшити добову норму ліпідів до 5–6 г/кг/добу.

Добовий об'єм молока розподіляється на 8–12 годувань. Годувати дитину потрібно і вдень, і вночі. Якщо дитина не проявляє активності щодо годування кожні 2 години, обов'язково розбудити її та нагодувати (*Шуцько Е.Е., 2009*).

При грудному вигодовуванні рекомендована дотація вітамінів за допомогою фортифікаторів. Фортифікатори (збагачувачі, підсилювачі) грудного молока розроблені у 80–90-х роках минулого століття (*Berseth C.L. та співавт., 2004*). В Україні зареєстровані й використовуються збагачувачі грудного молока, що містять білковий гідролізат, вуглеводи, вітамінно-мінеральний комплекс. Безпосередньо перед годуванням дитини вміст пакетика розводять у 50 мл зцідженого грудного молока. Початок використання: об'єм молока не менше 100 мл/кг/добу. Допустиме використання фортифікатора до 52-го тижня постконцептуального періоду й досягнення маси тіла 2500 г.

У дітей, які отримували грудне молоко з фортифікатором, зменшувалась частота зригувань, метеоризму, алергічних реакцій, швидше відбувалося відновлення маси тіла (Лакша О.Т., 2010).

Перелік спеціалізованих сумішей для ентерального харчування недоношеного та харчова цінність готових сумішей подані в додатку 7.

Непереносимість ентерального харчування може бути викликана обкраданням мезентеріального кровообігу, гіперперфузією шлунково-кишкового тракту (шоком, функціонуючою артеріальною протокою у хворих із ДНМТ). За неможливості підтримання добової потреби в інгредієнтах за рахунок ентерального харчування призначається парентеральне харчування + ентеральне харчування грудним молоком + фортифікатори або суміші для недоношених (рис. 8.7).

З часом поступово зменшують об'єм парентерального білкового розчину з переходом на ентеральне харчування. Повністю відмовляються від парентерального харчування при досягненні об'єму 130 мл/кг/добу. Ефективність харчування оцінюється при збільшенні маси тіла > 15 г/добу.

8.4.4. Сурфактантна терапія

Уведення сурфактанту доповнює недостатність ендогенного сурфактанту екзогенним. Доведено, що введення сурфактанту зменшує ризик тяжкого респіраторного дистрес-синдрому, поліпшуючи оксигенацію, зменшуючи вентилятор-асоційоване ураження легень, редукуючи ризик пневмотораксу та смертності (Овсянніков Д.Ю., 2010).

Показання щодо введення сурфактанту в першу добу життя (Надання допомоги новонародженим з дихальними розладами: Наказ МОЗ України від 21.08.2008 № 484):

- усім новонародженим з терміном гестації < 27 тижнів;
- новонародженим 27–29 тижнів гестації, матері яких не отримували курс антенатальної профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонароджених глюкокортикоїдами;

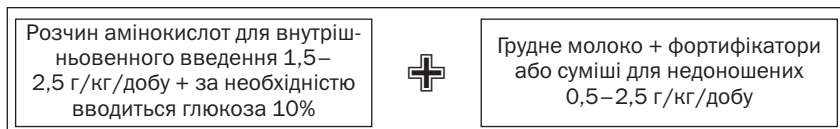


Рисунок 8.7. Рекомендована комбінація парентерального й ентерального харчування

— новонародженим 27–31 тижнів гестації, які потребували інтубації трахеї в пологовому залі у зв'язку з неефективністю самостійного дихання при проведенні НСРАР.

Лікування необхідно розпочати якнайшвидше після діагностики респіраторного дистрес-синдрому. Перед застосуванням флакон підігрівають до 37 °С, перевертають догори дном, намагаючись не струшувати (рис. 8.8).

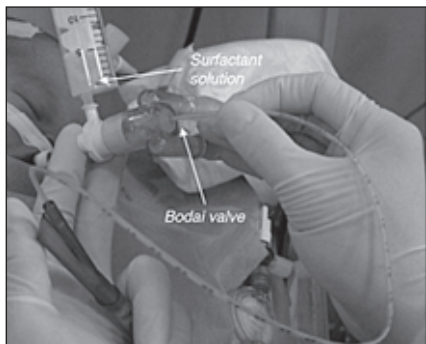


Рисунок 8.8. Техніка введення сурфактанту інтратрахеально

Суспензія набирається з флакона з використанням стерильних голок і шприців, вводиться через катетер інтратрахеально в нижній відділ трахеї. Дитину слід повернути набік для найкращого розподілу сурфактанту у відповідній легені. Початкова разова доза — 200 мг/кг (2,5 мл/кг).

За необхідності застосовують одну або дві додаткові половинні дози — 100 мг/кг з інтервалом 12 годин. Максимальна загальна доза — 300–400 мг/кг.

При інтратрахеальному введенні основна кількість сурфактанту залишається в легенях. Поза легенями (у сироватці крові, в інших органах) через 48 годин після введення виявляються тільки слідові кількості ліпідів сурфактанту. Період напіввиведення сурфактанту становить 67 годин.

У новонароджених, яким > 7 діб, можливий вторинний дефіцит сурфактанту В і С, що характеризується появою симптомів дихальної недостатності після періоду благополуччя (1–7 діб). Сурфактант вводиться за допомогою небулайзера в дозі 200 мг/кг.

Ускладнення при введенні сурфактанту:

— рефлюкс, що усувається декількома примусовими вдихами повітря або киснево-повітряної суміші (при використанні аерозольного способу введення такі явища не спостерігаються);

— кровотечі в легенях через 1–2 доби після введення в недоношених дітей із низькою масою тіла при народженні;

— ретинопатія — при швидкому та значному підвищенні парціального напруження кисню в крові; короткочасна гіперемія шкірних покривів (вимагає оцінювання адекватності параметрів ШВЛ

для виключення гіповентиляції внаслідок транзиторної обструкції дихальних шляхів).

8.4.5. Глюкокортикостероїдна терапія

Глюкокортикостероїди¹ прискорюють дозрівання паренхіматозної структури, покращують продукцію сурфактанту та комплайєнс легень, редукують судинну проникність та зростання легеневого кліренсу, у результаті чого покращується функція легень та виживаність новонароджених (*Ballard P.L., 2000*). З іншого боку, у деяких дослідженнях на моделях тварин великі дози глюкокортикоїдів погіршували процес формування альвеолярних перетинок (*Watterberg K.L., Scott S.M., 1995*), спричинювали в новонароджених перфорацію кишечника, гіпертрофію серцевого м'яза, затримку росту та порушення розвитку мозку (*Finer N.N., Craft A., 2000*). *Сьогодні рутинне застосування дексаметазону в дітей із бронхолегеневою дисплазією не рекомендується.*

Американська академія педіатрії та Канадське товариство педіатрів не схвалюють регулярне використання внутрішньовенних кортикостероїдів у недоношених новонароджених (*Bose C., 2009; Hill K.D., 2013*). Разом з тим Американська академія педіатрії свідчить, що для деяких пацієнтів доцільна короткотривала терапія дексаметазоном, який істотно покращує процес відмови від вентиляції.

¹ *Механізм дії глюкокортикостероїдів.* Глюкокортикостероїди пригнічують клітинну запальну реакцію за рахунок перерозподілу лімфоцитів та моноцитів, знижують здатність нейтрофілів до міграції з судинного русла та перерозподілу еозинофілів. Стабілізують мембрани та зменшують вихід лізосомальних ферментів, що уражують бронхопульмональну систему, пригнічують судинорозширюючу дію гістаміну, збільшують кількість та чутливість β -адренорецепторів бронхів до адреноміметиків, зменшують набряк слизової оболонки бронхів. Після проникнення в клітку глюкокортикоїди зв'язуються зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, створюючи комплекс «гормон — рецептор», що взаємодіє у ядрі клітки з хроматином. Проведено декілька рандомізованих багатоцентрових досліджень щодо терміну призначення глюкокортикостероїдів. Призначення глюкокортикостероїдів раніше за 96-ту годину життя сприяло скорішому відлученню від вентиляції та меншій летальності й формуванню БЛД, але викликало гіпертензію, шлунково-кишкову кровотечу, гіперглікемію, перфорацію як негайні реакції, також підвищувався ризик сепсису у відстрочені терміни (*Shinwell E. та співавт., 2000*). Призначення стероїдної терапії в термін 7–14 днів теж зменшувало ризик БЛД й летальність, але сприяло гіпертензії. Відлучення від вентиляції також було швидшим. Тривалість госпіталізації не відрізнялася (*O'Shea O. та співавт., 1999*). У дітей, старших за 2 тижні, терапія стероїдами зменшувала частоту бронхолегеневої дисплазії та смертності, але сприяла гальмуванню збільшення маси тіла, побічні наслідки були мінімальними.

Глюкокортикостероїдну терапію рекомендовано призначати з 14-ї доби життя. Цей термін найбільш оптимальний щодо запобігання розвитку БЛД та відсутності побічних реакцій.

Системні глюкокортикостероїди

Можливе введення дексаметазону парентерально. Мають право на існування 2 схеми використання дексаметазону (рис. 8.9).

Можливе використання іншої схеми призначення дексаметазону (табл. 8.8).

Побічні ефекти глюкокортикостероїдів: нозокоміальна інфекція, кандидози, шлунково-кишкові кровотечі, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, кардіоміопатія, зниження конгитивної функції, транзиторне зниження функції надниркових залоз.

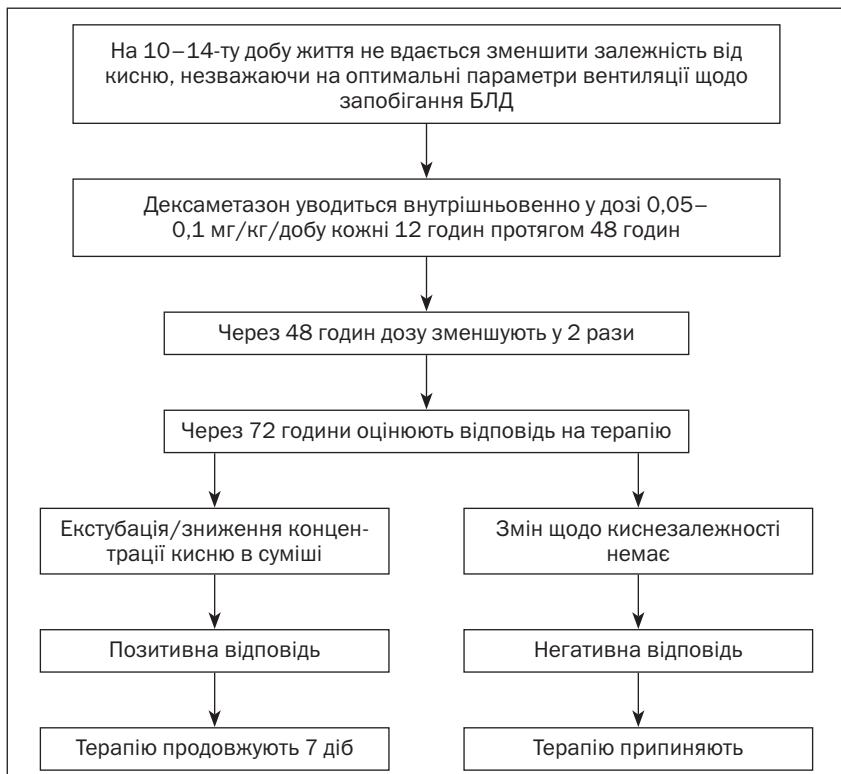


Рисунок 8.9. Схема використання дексаметазону для відлучення від киснетерапії

Таблиця 8.8. Схема призначення дексаметазону новонародженим на етапі формування БЛД при відлученні від киснетерапії (Овсянніков Д.Ю., 2010)

Доба призначення	Добова доза	Доба призначення	Добова доза
1-ша — 3-тя доба	0,15 мг/кг/добу	7–8-ма доба	0,05 мг/кг/добу
4–6-та доба	0,1 мг/кг/добу	9–10-та доба	0,02 мг/кг/добу

Протипоказання до призначення системних ГКС: ентероколіт, гіперглікемія > 7 ммоль/л — у дітей з Мт < 2000 г та гіперглікемія $> 8,6$ ммоль/л у дітей із Мт > 2000 г, артеріальна гіпертензія, гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією вихідного відділу.

Інгаляційні ГКС

При ШВЛ інгаляційні ГКС не мають переваги над системними ГКС. Рекомендовані інгаляційні ГКС дітям, які перебувають на НСРАР або киснетерапії через маску.

Показання для інгаляційних глюкокортикостероїдів: відлучення від киснетерапії; повторні бронхообструктивні синдроми.

Шлях введення — компресорний небулайзер (див. додаток 22).

Інгаляційні глюкокортикостероїди, рекомендовані для використання на етапі формування бронхолегеневої дисплазії, подано в табл. 8.9.

Таблиця 8.9. Інгаляційні глюкокортикостероїди, рекомендовані для використання на етапі формування бронхолегеневої дисплазії (діти з масою тіла < 2000 г)

Препарат	Форма випуску	Рекомендована доза
Будесонід* (пультікорт), препарат вибору	Розчин для інгаляцій, небули по 2 мл (250 мкг — 1 мл) або по 2 мл (500 мкг — 1 мл)	По 100 мкг/кг кожні 12 годин; розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції до годування або після інгаляції обробити порожнину рота фізіологічним розчином та умити обличчя під маскою
Флютиказон* (фліксотид)	Розчин для інгаляцій, небули по 2 мл — 500 мкг або по 2 мл — 2 мг	По 100 мкг/кг кожні 12 годин; розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції до годування або після інгаляції обробити порожнину рота фізіологічним розчином та умити обличчя під маскою

Примітка: * — у дітей із масою тіла, більшою за 2000 г, використовують будесонід у дозі 250 мкг 2 рази на добу або флютиказон у дозі 250 мкг 2 рази на добу.

Побічні ефекти інгаляційних ГКС: системні ефекти (див. системні ГКС); при інгаляції може виникати синдром бронхіальної обструкції в дітей із БЛД.

Терапія інгаляційними ГКС триває при збереженні симптомів бронхіальної обструкції; формуванні середньотяжкого або тяжкого перебігу нової форми БЛД; сформованій класичній БЛД.

Критерії відміни терапії інгаляційними ГКС *див. у розділі 9.*

8.4.6. Інгаляційні бронхолітики

У дітей із ДНМТ часто виникає синдром бронхіальної обструкції на тлі використання інгаляційних ГКС, тому рекомендована комбінація цих препаратів із бронхолітиками. Інгаляційні бронхолітики, що рекомендовані для використання на етапі формування бронхолегеневої дисплазії, призначаються залежно від маси тіла (*табл. 8.10*).

Таблиця 8.10. Інгаляційні бронхолітики рекомендовані для використання на етапі формування бронхолегеневої дисплазії

Препарат	Форма випуску	Рекомендована доза
Беродуал (β_2 -агоніст + М-холінолітик), препарат вибору	Розчин для інгаляцій, в 1 мл (20 крап.) фенотеролу гідроброміду 500 мкг + іпратропію броміду 250 мкг	По 1 краплі/кг, розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції за 20 хвилин до інгаляції ІГКС
Сальбутамол (β_2 -агоніст)	Розчин для інгаляцій, небули по 2,5 мл (2,5 мг), 1 мл — 1 мг	По 0,1–0,15 мг/кг, розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції за 10 хвилин до інгаляції ІГКС

Примітка: можливе використання інгаляційних бронхолітиків та інгаляційних ГКС в одній інгаляції.

Показання до призначення інгаляційних бронхолітиків: запобігання виникненню синдрому бронхіальної обструкції на тлі використання інгаляційних ГКС; сприяння проникненню інгаляційних ГКС у дрібні бронхи, посилення ефекту інгаляційних ГКС.

Звичайно інгаляційні бронхолітики призначаються під час призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів або на етапі відлучення від системних ГКС (для запобігання синдрому рикошету).

Тривале використання інгаляційних бронхолітиків короткої дії нецільне, можливий розвиток резистентності адрено-/холінорецепторів.

8.4.7. Метилксантини

При проведенні рандомізованих досліджень виявлено, що метилксантини мають здатність до стимуляції дихального центру, що

сприяє відлученню від киснетерапії. Метилксантини мають помірний бронходилатуючий, діуретичний ефекти, а також поліпшують легеневу гемодинаміку.

Перевага надається **кофеїну**¹ (Надання допомоги новонародженому з дихальними розладами: Наказ МОЗ України від 21.08.2008 № 484).

Показання до призначення кофеїну: препарат вибору при апное; з 1-ї доби життя призначається всім новонародженим із Мт < 1250 г, які перебувають на ШВЛ (стимуляція дихального центру); при спробі переведення на спонтанне дихання (зменшення потреби у ШВЛ; киснезалежності).

Кофеїн-бензоат натрію 10% призначається з розрахунку 20 мг/кг болісно, потім 5 мг/кг/добу, у 2 введення. *Критерії відміни:* перехід на спонтанне дихання без дотації кисню, відсутність апное.

Побічні ефекти: тахікардія, тремор, занепокоєність, судоми, блювота, гіперчутливість до похідних ксантину.

Противопоказання: підвищена збудливість, безсоння, виражене підвищення артеріального тиску, пароксизмальна тахікардія, артеріальна гіпертензія. Кофеїн має менше побічних ефектів, ніж теофілін, тому його обрано як препарат вибору.

Еуфілін — препарат резерву щодо відлучення від киснетерапії, терапії бронхообструктивного синдрому. Еуфілін призначають у дозі 3–6 мг/кг/добу, дозу слід розподілити на 3 введення. Тривалість терапії метилксантинами залежить від швидкості зменшення киснезалежності й може досягати 7–14 діб.

¹ Кофеїн конкурентно блокує центральні та периферичні аденозинові рецептори. Активує фосфодіестеразу в ЦНС, серці, гладких та смугастих м'язах, жировій тканині, сприяє накопиченню в них цАМФ та цГМФ (тільки при прийомі високих доз кофеїну). Стимулює дихальний і судинноруховий центри, а також центр *p.vagus*, робить прямий збудливий вплив на кору головного мозку. У високих дозах полегшує міжнейрональну провідність у спинному мозку, підсилюючи спинномозкові рефлекси. Учащає та поглиблює дихання, зазвичай дає позитивний іно-, хроно-, батмо- й дромотропний ефекти (оскільки вплив на ССС складається з прямої стимулюючої дії на міокард та одночасного збуджуючого впливу на центри *p.vagus*, результуючий ефект залежить від переважання тієї чи іншої дії). Стимулює судинноруховий центр і чинить безпосередню релаксуючу дію на судинну стінку, що призводить до розширення судин серця, скелетних м'язів і нирок, при цьому тонус церебральних артерій підвищується (викликає звуження судин головного мозку, що супроводжується зниженням мозкового кровотоку й тиску кисню в головному мозку). Артеріальний тиск змінюється під дією судинних і серцевих механізмів впливу кофеїну: при нормальному вихідному АТ кофеїн не змінює або злегка підвищує його, при артеріальній гіпотензії нормалізує його. Чинить спазмолітичний вплив на гладку мускулатуру (у тому числі бронходилатуючий ефект).

8.4.8. Діуретики

Новонароджені, особливо недоношені, з респіраторними розладами або ті, які перебувають на штучній вентиляції легень, схильні до затримки рідини в легеновому інтерстиції. До терапії рекомендовано включати діуретики.

Показання для призначення діуретиків на етапі формування БЛД:

- діти, старші за 1–2 тижні, з тяжким та середньотяжким ураженням легень, які перебувають на ШВЛ;
- необхідність підтримувати високі об'єми ШВЛ у дітей;
- легенева гіпертензія;
- зберігання крепітацій;
- рентгенографічні ознаки інтерстиціального набряку легень.

Фуросемід¹ призначається при надлишковому наборі маси тіла, серцевій недостатності, при переводі на спонтанне дихання. Рекомендоване призначення фуросеміду в дозі 0,2–0,5–1 мг/кг/добу парентерально (розділити на 2 введення) або в дозі 0,5–1–2 мг/кг/добу перорально (розділити на 4 рази).

Необхідно пам'ятати про більш виражену діуретичну відповідь новонароджених на введення петльових діуретиків. У зв'язку з цим рекомендовано починати з меншої дози з повільним її збільшенням для отримання ефекту. Фуросемід слід призначати коротким курсом, що обумовлено його здатністю до порушення водно-електролітного балансу, ризиком виникнення алкалозу, остеопенії, ототоксичного ефекту, утворення мікролітів (*Brion B., 2002*).

Деякі дослідники вважають за доцільне призначення фуросеміду інгаляційно в дозі 1 мг/кг кожні 3–4 введення. Використання фуросеміду інгаляційно в 50 дітей із бронхолегеневою дисплазією в умовах Обласного центру діагностики та лікування БЛД було менш

¹ Фуросемід є петльовим діуретиком швидкої дії, що викликає відносно сильний та короткочасний діуретичний ефект. Фуросемід блокує $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортер, розташований у базальних мембранах клітин товстого сегмента висхідної частини петлі Генле: ефективність салуретичної дії фуросеміду залежить від того, чи потрапляє лікарський засіб до каналців у місцях просвітів шляхом аніонотранспортного механізму. Діуретичний ефект виникає в результаті інгібування реабсорбції натрію хлориду в цьому сегменті петлі Генле. Унаслідок цього фракційна екскреція натрію може досягати 35 % гломерулярної фільтрації натрію. Вторинні ефекти збільшеної екскреції натрію полягають у підвищеному виведенні сечі (завдяки осмотичнозв'язаній воді) та збільшенні дистальної каналцевої секреції калію. Підвищується екскреція Ca^{2+} та Mg^{2+} . Фуросемід викликає дозозалежну стимуляцію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон».

ефективним порівняно з внутрішньовенним або пероральним прийомом (Сенаторова Г.С., Муратов Г.Р., Логвінова О.Л., 2012).

Спіронолактон — калійзберігаючий діуретик із помірним натрійуретичним ефектом. Діуретичний ефект спіронолактону пов'язаний з його антагонізмом стосовно гормону кори надниркових залоз — альдостерону. Дія спіронолактону виявляється в дистальних ниркових канальцях: препарат зменшує виведення іонів калію й підсилює виведення іонів натрію й води без значного порушення електролітної рівноваги.

Перевага надається спіронолактону, коли необхідна більш тривала терапія діуретиками (за наявної легеневої гіпертензії, або при збереженні крепітації, або при рентгенографічних ознаках інтерстиціального набряку легень).

Спіронолактон/гіпотіазид менше, ніж фуросемід, викликає електролітні порушення, не впливає на функцію слуху, не викликає нефрокальцинозу. Призначається спіронолактон у дозі 2–4 мг/кг/добу в 2 прийоми в другій половині дня (наприклад, у 14 : 00 та 20 : 00). Курс терапії спіронолактоном індивідуальний, може тривати до 2–2,5 місяця. Можливе використання гіпотіазиду в дозі 2 мг/кг/добу у 2 прийоми. Допустима комбінація діуретиків при периферичних набряках, при наявності інтерстиціального набряку легень, гідроцефального синдрому: фуросемід 0,2–0,5–1–2–3 мг/кг/добу (у тяжких випадках — до 5 мг кг/добу) + верошпірон 2–4 мг/кг/добу (або в комбінації з гіпотіазидом). Фуросемід вводиться коротким курсом під контролем водного балансу, Нt, артеріального тиску, серцевого викиду новонародженого. Терапія верошпіроном триває до 3–10 тижнів. Критерії відміни: відсутність крепітації, легеневої гіпертензії.

8.4.9. Мембранопротектори

Призначення вітамінів

Аналіз лікування ретинолом бронхолегеневої дисплазії на моделях тварин показує, що ретинолова кислота може збільшувати септацію та сатурацію кисню. Імовірно, ретинол активує передачу сигналів відносно септації альвеол (Massaro G.D. та співавт., 2000; Walsh M.C., 2006; Chabra S., Mayock D.E., Zerzan J. et al., 2013). Вітамін А необхідний для нормальних процесів регенерації легеневої тканини.

Вітамін А вводиться внутрішньом'язово в дозі 5000 МО 3 рази на тиждень до 28-го дня життя. Рекомендований моніторинг рівня ретинолу в плазмі. Припустима концентрація ретинолу в плазмі 30–60 мкг/мл.

Вплив дотації вітаміну Е на частоту розвитку БЛД не доведено. На сучасному етапі вітамін Е для як профілактики БЛД не рекомендований.

Амінокислоти та їх похідні (за показаннями)

Левокарнітин¹ (агвантар) — 1 мл розчину містить 200 мг левокарнітну. Приймають внутрішньо за 30 хвилин до вживання їжі. Призначається по 50 мг/кг на добу, розподілений на 3 прийоми. Курс лікування — 3–4 тижні.

Кардонат. Комбінований препарат, дія якого зумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу: левокарнітин, лізин, коензими вітамінів В₁₂, В₁, В₆. Призначають кардонат внутрішньо по 1/4 капсули 2 рази на добу, розводячи водою чи молоком. Курс лікування — 3–4 тижні.

8.4.10. Корекція кальцієво-фосфорного обміну

Призначення вітаміну D₃

Холекальциферол відіграє істотну роль в абсорбції кальцію та фосфатів із кишечника, у транспорті мінеральних солей, у процесі кальцифікації кісток, регулює також виведення кальцію та фосфатів нирками. Концентрація іонів кальцію в крові обумовлює підтримання тону м'язів скелетної мускулатури, функцію міокарда, сприяє проведенню нервового збудження.

Показання до призначення вітаміну D₃:

— з кінця 1-го тижня життя дитини при ентеральному годуванні слід розпочати профілактичне введення вітаміну D₃ в дозі 400–800 МО щоденно;

¹ **Левокарнітин** є вітаміноподібною речовиною, що в природних умовах синтезується в печінці, нирках і мозковій тканині з амінокислоти лізину та метіоніну за участю заліза та аскорбінової кислоти, у плазмі крові знаходиться у вільній формі та у формі ацилкарнітинових ефірів. Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондріях, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА з утворенням АТФ. Сприяє введенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, прискорює ріст, спричиняє збільшення м'язової маси, зниження кількості жиру в адипоцитах, сприяє нормалізації основного обміну.

Після прийому внутрішньо препарат швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3 години після прийому й зберігається протягом 9 годин. Препарат метаболізується з утворенням ацильних ефірів, що виводяться нирками. Період напіввиведення становить 3–6 годин.

— у разі годування сумішшю додатково призначати вітамін D_3 , щоб отримати загальну добову дозу 800 МО.

Рекомендовано призначення водних розчинів вітаміну D_3 , що краще всмоктується. У недоношених дітей має місце недостатнє утворення й надходження жовчі до кишечника, що знижує всмоктування вітамінів у вигляді олійних розчинів.

Аквадетрим вітамін D_3 : 1 крапля містить 500 МО вітаміну D_3 . Призначають по 1 краплі 2 рази на добу до 1 хронологічного року життя. Щоб точно відміряти дозу препарату, треба під час накапування тримати пляшечку під кутом 45° .

З 4-го тижня можливе застосування комбінації вітамінів А та D_3 для досягнення синергізму дії. Вітамін А покращує всмоктування вітаміну D_3 , зменшує ймовірність метаболічних розладів, пов'язаних із передозуванням кожного вітаміну. Вітамін D_3 обереігає від пошкодження вітаміном А лізосомальні мембрани, тим самим запобігає вивільненню гідролітичних ензимів через пошкодження або зміни проникності лізосомальних мембран. Аквадетрим плюс (в 1 мл розчину: вітаміну А 20 тис. МО, вітаміну D_3 10 тис. МО) призначається по 1 краплі 2 рази на добу до 1 хронологічного року життя.

8.4.11. Корекція анемії

Призначення препаратів заліза

Анемія при БЛД супроводжується дефіцитом еритропоезу на тлі *дефіцитної анемії недоношених*. Рання анемія недоношених має нормохромно-нормоцитарний тип і є гіпорегенераторною.

Основні ланки патогенезу ранньої анемії недоношених:

- недостатність гуморального чинника — еритропоетину, відповідального за еритропоез в організмі;
- дефіцит гемопоетичних факторів (заліза, фолієвої кислоти, білка);
- підвищений гемоліз еритроцитів;
- фізіологічна гемодилуція;
- лабораторні втрати та інші фактори.

Показання до призначення препаратів заліза:

- новонародженим з масою тіла при народженні < 1800 г і терміном гестації < 32 тижнів з початку 3-го тижня життя при встановленому ентеральному годуванні й до кінця 1 хронологічного року життя рекомендовано призначення 2–4 мг/кг елементного заліза внутрішньо на добу, щоденно.

Дітям на етапі формування БЛД необхідно визначати рівень гемоглобіну не рідше 1 разу на тиждень.

Актиферин

Актиферин — це краплі для перорального застосування, 1 мл розчину містить заліза сульфату 47,2 мг (1 мл препарату = 18 крапель): краплі актиферин приймають внутрішньо безпосередньо перед їжею або під час їжі, з невеликою кількістю рідини (з водою). Щоб уникнути зниження всмоктування заліза, не рекомендується запивати актиферин молоком. Добова доза актиферину становить 3–5 крапель/кг/добу, розподілена на 2–3 прийоми. Спочатку призначається 1/4 добової дози препарату. При задовільній переносимості доза препарату поступово збільшується до середньодобової. Після досягнення нормальних показників сироваткового заліза та гемоглобіну ще протягом принаймні 8–12 тижнів слід проводити підтримуюче лікування для досягнення нормальних показників сироваткового заліза та гемоглобіну.

Протипоказання: гемолітична, апластична анемія.

Фолієву кислоту призначають для стимуляції еритропоезу в дозі 50 мкг/добу щоденно.

Еритропоетин

Еритропоетин стимулює проліферацію та диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Еритропоетин діє на ранніх стадіях еритропоезу на рівні бурстовідтворюючої еритроїдної одиниці, колонієутворюючої еритроїдної одиниці, далі на рівні проеритробласта, еритробластів і ретикулоцитів. Чутливість цих клітин до еритропоетину пропорційна ступеню їх зрілості. У 2013 році опубліковано результати дослідження, що свідчать про профілактичну роль еритропоетину щодо формування БЛД при використанні препарату в дозі 150–180 МО/кг 3 рази на тиждень протягом 1 місяця (Meyer M.P., 2013).

Енобіокрин. Уводиться підшкірно в дозі 200 МО/кг 3 рази на тиждень. Курс — 10 ін'єкцій.

Протипоказання до введення еритропоетину: еритроцитарна аплазія, гіперчутливість до компонентів препарату

Гемотрансфузії

За останні десятиріччя показання до гемотрансфузій обмежені. За даними деяких авторів, після переливання крові підвищуються

маркери перекисного окислення ліпідів. Повторні гемотрансфузії перешкоджають синтезу еритропоєтину, що має протекторну дію щодо оксидативного ушкодження легень.

8.5. Супутня патологія, що сприяє формуванню бронхолегеневої дисплазії або ускладнює перебіг захворювання

1. Синдром бронхіальної обструкції.
2. Пневмонія новонароджених.
3. Відкрита артеріальна протока.
4. Патологія, пов'язана з порушенням нейрореспіраторного драйву.
5. Легенева гіпертензія (див. розділ 10).

8.5.1. Синдром бронхіальної обструкції на етапі формування БЛД

Етіологія бронхоспазму в дітей на етапі формування бронхолегеневої дисплазії:

- грубі маніпуляції (перкусія дітям < 1000 г не проводиться);
- інгаляції холодною дихальною сумішшю;
- можливий при інгаляції ГКС;
- можливий при інгаляції бронхолітиками;
- приєднання гострої респіраторної інфекції.

Патогенез бронхоспазму в дітей на етапі формування бронхолегеневої дисплазії: гіпертрофія м'язового шару дрібних бронхів/бронхіол та зниження порогу реагування на тригери бронхоспазму в незрілих дітей. Бронхоспазм посилюється набряком бронхіол, що обумовлено викидом біологічно активних речовин та обтурацією в'язким мокротинням.

Діагностичні критерії синдрому бронхіальної обструкції:

- наростання ціанозу;
- тахіпное;
- задишка з переважанням експіраторного компонента;
- аускультация: ослаблення дихання з подовженим видихом, наростання крепітації;
- зниження SatO₂.

Лікування синдрому бронхіальної обструкції відображене в алгоритмі (рис. 8.10).

При позитивному ефекті лікування синдрому бронхіальної обструкції терапія припиняється на тому кроці, коли досягнуто ефект. За відсутності ефекту виконуються всі кроки терапії синдрому бронхообструкції з подальшим рішенням про тактику та параметри респіраторної підтримки.

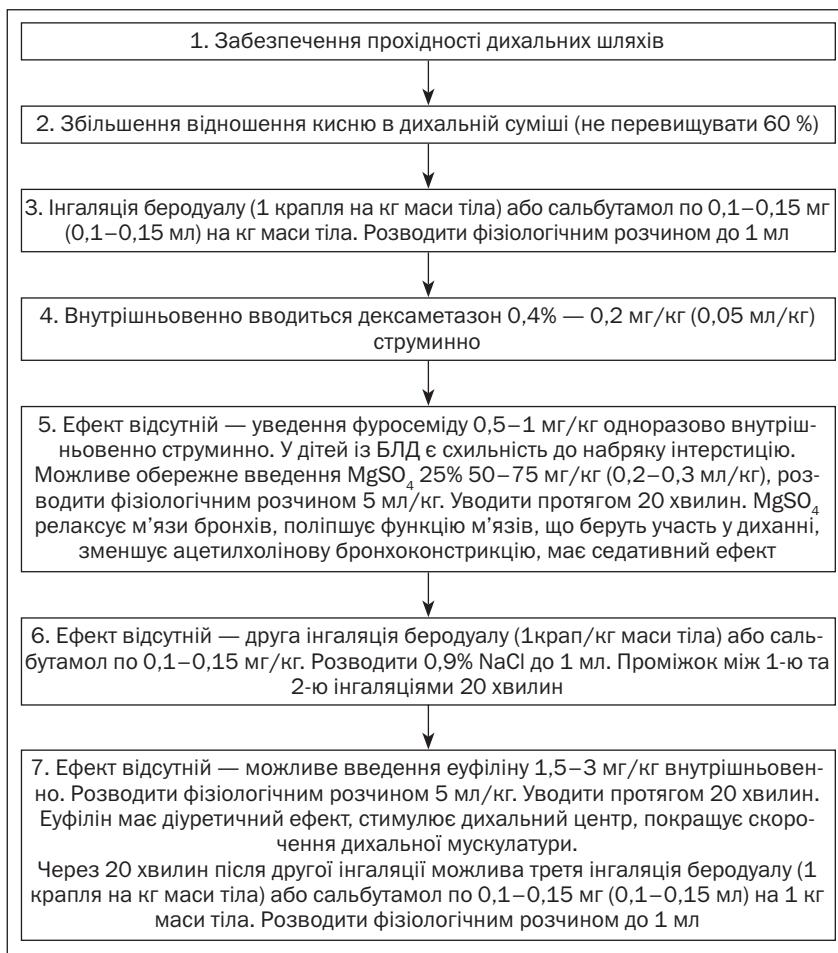


Рисунок 8.10. Алгоритм лікування синдрому бронхіальної обструкції на етапі формування бронхолегеневої дисплазії

8.5.2. Пневмонія новонароджених на етапі формування БЛД

Неонатальна пневмонія є фактором, що сприяє розвитку БЛД.

Частота неонатальної пневмонії на етапі формування бронхолегеневої дисплазії, за даними Харківського обласного центру діагностики та лікування БЛД протягом 2007–2012 років, подана в *табл. 8.11*.

Доведена більша частота виявлення пневмонії в недоношених новонароджених зі сформованою класичною та новою формою бронхолегеневої дисплазії (*Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Башкірова Н.В., 2012*).

Етіологія неонатальної пневмонії: приєднання інфекції, що протікала нозокоміально (клебсієла, кишкова паличка, синьогнійна паличка, протей, золотистий стафілокок, коагулазонегативний епідермальний стафілокок); виникла на тлі гострої респіраторної інфекції із приєднанням бактеріальної флори (стафілококів, пневмококів, гемофільної та синьогнійної паличок); як ускладнення аспіраційного синдрому, сепсису.

У новонародженого важко відрізнити неонатальну пневмонію від формування бронхолегеневої дисплазії за рахунок вираженої дихальної недостатності при обох видах патології та за відсутності лихоманки в більшості випадків пневмонії. Диференціальна діагностика неонатальної пневмонії та формування бронхолегеневої дисплазії в недоношених подана в *табл. 8.12*.

Лікування пневмонії новонароджених:

1. Організація виходжування.
2. Годування з урахуванням зрілості.
3. Киснетерапія.
4. Антибіотикотерапія (*див. додаток 2I*).
5. Муколітики: за показаннями, рекомендований амброксол.

Таблиця 8.11. Питома вага неонатальної пневмонії у дітей з різними формами БЛД та в дітей, які народжені недоношеними, мали РДС у неонатальному періоді, але не сформували БЛД

Форма БЛД	Відсоток виявлення неонатальної пневмонії, $M \pm m \%$
Нова БЛД	91,80 \pm 4,54
Класична БЛД	82,90 \pm 5,54
Діти, які народжені недоношеними, мали РДС у неонатальному періоді, але не сформували БЛД	65,40 \pm 6,68

Таблиця 8. 12. Диференціальна діагностика неонатальної пневмонії та формування бронхолегеневої дисплазії в недоношених

Симптоми	Неонатальна пневмонія недоношених	Етап формування бронхолегеневої дисплазії
Падіння SpO ₂ більше за 10 % при переведенні на тригерні режими/НCPAP або при відлученні від кисню	Можливе при значному об'ємі ураження	Характерне
Десатурація та/або ціаноз/акроціаноз при занепокоєнні, годуванні	Можливі при значному об'ємі ураження	Характерні
Періоральний ціаноз	Може виявлятися	Характерний
Підвищення температури тіла	Характерне/можлива гіпотермія	Не характерне
Симптом «гойдалки»	Можливий при значному об'ємі ураження	Характерний
Симптом Кравец (піна з рота)	Характерний	Не характерний
Тахіпное	Характерне	Характерне
Задишка	Характерна	Характерна
Кашель (як еквівалент кашлю — зригування, блювота)	Може виявлятися	Може бути
Епізоди апное	Можуть виявлятися	Можуть виявлятися
Ознаки пригнічення ЦНС	Характерні	Можуть бути при значних метаболічних порушеннях
Ригідність грудної клітки	Може виявлятися при поширеній пневмонії	Характерна
Крепітація	Виявляється локально, над місцем інфільтрації	Дифузна, мінлива, залежна від часу доби
Гіпоксія/гіперкапнія	Характерна	Характерна
Ацидоз	Характерний	Характерний при виражених респіраторних/метаболічних порушеннях
Лейкоцитоз/нейтрофілоз/прискорена ШОЕ/↑СРП/↑прокальцитоніновий тест	Характерні	Не характерні
Рентгенологічні ознаки	Вогнищеві інфільтративні тіні, посилення легеневого рисунку	Дифузні ураження, «матовість» легеневого рисунку, гіперінфляція, формування дрібних кіст

8.5.3. Відкрита артеріальна протока

Частою причиною киснезалежності в дітей із дуже низькою та екстремально низькою масою тіла є функціонуюча артеріальна протока. За даними Харківського обласного центру діагностики та лікування БЛД, частота ВАП у дітей із новою формою бронхолегеневої дисплазії (маса тіла при народженні 980 [800; 1260] г) становила $35,21 \pm 5,70$ %. Відкрита артеріальна протока, що потребувала оперативного втручання, зустрічалася в $23,9 \pm 5,1$ % від загальної кількості дітей. У $67,8 \pm 5,2$ % випадків відкритої артеріальної протоки вона мала вплив на легеневу гемодинаміку.

Роль відкритої артеріальної протоки у фетальному кровообігу

Функціонування артеріальної протоки є основним компонентом фетального кровообігу. Значна частина крові, що надійшла в праве передсердя з нижньої порожнистої вени, надходить через овальне вікно в ліве передсердя, лівий шлуночок та аорту. Частина, що залишилася, змішується з кров'ю з верхньої порожнистої вени й надходить у правий шлуночок, а звідти — в легеневий стовбур. Невелика частина (не більше 8–10 %) направляється в функціонуючі легені, решта — в артеріальну протоку та аорту. Високий легеневий судинний опір (через спазм легеневих артеріол) і низький опір судин плаценти підтримує напрямок струму крові переважно справа наліво, через артеріальну протоку й назад до плаценти. Відкрита артеріальна протока у плода залишається завдяки низькому вмісту кисню та високому рівню циркулюючих простагландинів, у тому числі вироблених у стінці протоки. Найбільшу роль в цьому відіграє PGE_2 , що синтезується з арахідонової кислоти під дією циклооксигенази. Основним джерелом простагландинів є плацента, а їх катаболізм відбувається в тканині легенів.

Фізіологія артеріальної протоки після народження

Пусковими моментами перебудови кровообігу новонародженого є перев'язка пуповини та перший вдих. Припинення надходження крові з плаценти супроводжується різким зниженням рівня циркулюючих простагландинів і підвищенням системного артеріального тиску. Наповнення легенів повітрям і початок газообміну приводить до зниження механічного здавлювання судин легенів легеневою тканиною, підвищення парціального тиску кисню в крові, зниження опору легеневих судин та істотного збільшення легеневого кровообігу. Напрямок струму по артеріальному протоку змінюєть-

ся на ліво-правий. Відразу після народження артеріальна протока спазмується, але її негайного закриття не відбувається. У більшості новонароджених протягом перших 12–24 годин зберігається переважно ліво-праве скидання по артеріальній протоці, однак істотного гемодинамічного значення це не має, і до 72 годин життя в більшості доношених дітей протока перестає функціонувати.

Частота ВАП збільшується зі зменшенням гестаційного віку. У недоношених < 32-го тижня гестації відкрита артеріальна протока визначалася в 10–20 % випадків, у народжених < 28-го тижня — у 25–70 %. У новонароджених із дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні часто спостерігається порушення механізмів закриття артеріальної протоки. Якщо після народження протока функціонально закривається, рідко досягається етап глибокої ішемії м'язової стінки, що створює передумови для повторного відкриття протоки. Найбільш часто повторне відкриття протоки (у віці > 7 діб) відбувається на тлі розвитку інфекційного процесу завдяки викиду прозапальних цитокінів. Найбільш значущу роль у цьому відіграє ФНО- α . Цей медіатор запалення запускає метаболічний каскад, у фіналі якого знаходяться оксид азоту та простагландини.

Фактори, що сприяють підтриманню функціонуючого артеріального протоку в недоношеній дитині:

- незріла м'язова оболонка протоки;
- вироблення стінкою протоки вазодилатуючих речовин (простагландинів, ендогенного оксиду азоту);
- низький рівень кортизолу (кортизол сприяє зниженню синтезу простагландинів та зменшує чутливість стінки протоки до їх дії);
- високий рівень циркулюючих простагландинів. У зв'язку з великою кількістю арахідонової кислоти (попередник простагландинів) у легеневій тканині додатковим фактором, що сприяє надходженню простагландинів у кров, є штучна вентиляція легень.

При незакритих протоках перевантаження малого кола кровообігу призводить до інтерстиціального набряку. Низький онкотичний тиск плазми й висока проникність капілярів, характерні для недоношених, призводять до пропотівання рідини в просвіт альвеоли, інактивації сурфактанту й збільшення респіраторного дистрес-синдрому. У перші 24–72 години цей ефект нівелюється посиленням лімфатичного відтоку від легень. Однак якщо протока залишається відкритою довше цього періоду, відбуваються по-

рушення механіки дихання газообміну, виникає застійна серцева недостатність. При тривалій вентиляції з дотацією кисню в дітей із ВАП пролонгується респіраторний дистрес-синдром за рахунок додаткового скидання крові в мале коло кровообігу. Порушується альвеоло-капілярна проникність, що ускладнює відлучення від вентиляції та подовжує киснезалежність.

В основі негативного впливу на легеневу тканину лежить значне перевантаження малого кола кровообігу внаслідок повернення крові до легень повз велике коло кровообігу, що веде до інтерстиціального набряку. У перші 24–72 години цей ефект нівелюється посиленням лімфатичного відтоку легень. Подалі значно порушується механіка легень, погіршується газообмін. Більшість новонароджених із відкритою артеріальною протокою потребують тривалої дотації кисню, що обумовлює розвиток бронхолегеневої дисплазії. У моніторингу недоношеного важливе своєчасне визначення гемодинамічної значущості ВАП та його лікування щодо профілактики розвитку БЛД або зменшення тяжкості перебігу захворювання. Клінічні наслідки ВАП залежать від значущості ліво-правого шунта та здатності організму новонародженого до компенсації гемодинамічних порушень.

Ознаки ВАП

Клінічні ознаки ВАП: тахікардія, зберігання дрібнопухирцевих хрипів та крепітації в легенях, нестійкі показники сатурації крові, систолічний шум, посилений серцевий поштовх, підвищення різниці між систолічним та діастолічним артеріальним тиском (нормальні показники артеріального тиску *див. у додатку*), гепатомегалія.

Рентгенографічні ознаки ВАП: збагачення малого кола кровообігу, збільшення лівого передсердя та лівого шлуночка.

Ехокардіографічні ознаки ВАП

Показання до проведення ЕхоКГ новонародженому в перші 48 годин щодо виявлення ВАП:

- новонароджені з гестаційним віком < 30 тижнів;
- недоношені з гестаційним віком 31–34 тижні за умови проведення їм ШВЛ, терапії РДС препаратами сурфактанту; з легеневою кровотечею в перші 48 годин після народження.

Показання до повторного проведення ЕхоКГ (через 48 годин після попереднього):

- підвищення потреби в кисні або необхідність жорстких параметрів вентиляції;

- розвиток змішаного/метаболічного ацидозу;
- інфекційний токсикоз;
- поява систолічного шуму.

Ознаки гемодинамічної значущості ВАП (*Володин Н.Н. Протокол ведення недоношених дітей з гемодинамічно значимим функціонуючим артеріальним протоком, 2010*)

Основні критерії гемодинамічної значущості ВАП:

— діаметр артеріальної протоки більше за 1,5 мм у новонародженого масою тіла < 1500 г і більше за 1,4 мм/кг у новонароджених масою тіла ≥ 1500 г;

- наявність ліво-правого шунтування крові по протоці;
- наявність ретроградного кровообігу в постдуктальній аорті, що становить ≥ 50 % антеградного кровообігу.

Додаткові критерії гемодинамічної значущості ВАП:

— відношення розміру лівого передсердя до кореня аорти (LA/Ao) $\geq 1,4$;

— діастолічна швидкість кровообігу в легеневій артерії $\geq 0,2$ м/с;

— відношення серцевого викиду лівого шлуночка до кровообігу у верхній порожнистій вені (LVO/SVC) ≥ 4 ;

— відношення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка до кореня аорти (LV/Ao) $\geq 2,1$;

— індекс судинної резистентності (Ri) у передній мозковій артерії ≥ 4 ;

— наявність діастолічного «обкрадання» або антеградного кровообігу в нирковій та/або мезентеріальних артеріях ($Ri = 1,0$).

Відкриту артеріальну протоку можна вважати гемодинамічно значущою, якщо є всі основні критерії та один із додаткових.

Лікування ВАП

Консервативне лікування: направлене на гальмування синтезу простагландинів — інгібітори ЦОГ. Починають лікування одразу після постановки діагнозу гемодинамічно значущої ВАП (не раніше 6 годин життя). Курс — 3–4 дні життя (не пізніше 7-го дня), він складається з 3 внутрішньовенних ін'єкцій препарату з інтервалами в 24 години: 1-ша — 10 мг/кг, 2-га та 3-тя — 5 мг/кг. Якщо артеріальна протока не закрилася протягом 48 годин після останньої ін'єкції або ВАП повторно відкривається, може бути проведений другий курс терапії, що також складається з 3 уведень препарату. Якщо повторний курс неефективний, необхідно роз-

глянути питання про хірургічне лікування гемодинамічно значущої ВАП.

Оперативне лікування ВАП: показане при неефективності 2 курсів медикаментозної терапії інгібіторами ЦОГ; у віці новонародженого, більшому за 7 діб.

8.5.4. Патологія, пов'язана з порушенням нейрореспіраторного драйву

Пацієнти з ураженням ЦНС мають рецидивуючі респіраторні проблеми. Експерименти новозеландських учених у 2007 році довели, що пошкодження провідних шляхів на рівні шийного відділу спинного мозку в третьому триместрі вагітності веде до зниження маси легенів при народженні, зменшення сумарної дезоксирибонуклеїнової кислоти в дистальному відділі респіраторного тракту й формування бронхолегеневої дисплазії. Дослідники дійшли висновку, що патогенетичною основою дисплазії легенів у таких дітей є недостатній нейрореспіраторний драйв та відсутність адекватної тяги, що індукує правильну альвеоляризацію респіраторного тракту (*Edward E.M. та співавт., 2009*). Доведені єдині генетичні основи порушення експресії гена VEGF на ендотелії легеневих судин, судин центральної нервової системи в плода людини, що може бути загальною патогенетичною основою захворювань легенів і нервової системи (*Enrike G.A., 2008, 2014*). Деформація каркаса грудної клітки, обумовлена вродженими вадами розвитку скелета, діафрагмальною грижею, кістами, пухлинами грудної порожнини, обмежує внутрішньоутробні дихальні рухи та стимуляцію альвеоляризації легеневої тканини, ріст судин.

8.6. Умови виписки дитини з БЛД із неонатального стаціонару

1. Постійне збільшення маси тіла (15–30 г/добу).
2. Можливість забезпечення дитині адекватного амбулаторного догляду.

Батьки/опікуни на час виписки повинні вміти:

- оцінювати вітальні ознаки (рахувати частоту серцевих скорочень, частоту дихання, вимірювати масу дитини, температуру);
- визначати зміни в апетиті, самопочутті дитини;

- оцінювати колір шкіри (відрізнати ціаноз/акроціаноз/блідість шкіри);
- оцінювати водний баланс;
- бажане вміння батьків аускультувати легені (акцентувати увагу на тому, що оцінка аускультативних даних може бути виконана тільки педіатром);
- вимірювати сатурацію кисню;
- оцінювати неврологічні зміни (наприклад, появу судом, апное, занепокоєння).

Необхідно акцентувати увагу батьків на тому, що при будь-яких змінах у стані дитини необхідна негайна консультація педіатра. У додатку 13 подано карту щоденного огляду батьками хворої на бронхолегеневу дисплазію дитини.

Догляд:

- рекомендоване положення дитини в ліжку з піднятим на 30° головним кінцем або на животі;
- щоденне купання;
- ураховуючи особливості розвитку дітей з БЛД, доцільно направляти їх у спеціалізовані центри для катamnестичного спостереження.

Профілактика інфекцій:

- слід пояснити необхідність профілактики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції палівізумабом;
- вакцинація проводиться після огляду імунолога/спеціальної комісії з вакцинації. Вирішується питання щодо можливості вакцинації проти пневмококу, грипу.

Дієта. Здатність дитини самостійно смоктати — один із критеріїв виписки із неонатального стаціонару. Звичайно під час виписки із неонатального стаціонару діти отримують грудне вигодовування із збагачувачами чи суміші для недоношених немовлят. Необхідно обговорити терміни збагаченого харчування (зазвичай при задовільному збільшенні маси тіла його відміняють на 2–3-му місяці життя). У деяких випадках (дитина з тяжким неврологічним ураженням) можлива виписка, якщо дитина годується через зонд. До виписки необхідно навчити батьків уведенню зонда та особливостям годування.

Медикаментозне лікування. Перед випискою батькам необхідно знати назви препаратів, мету їх призначення, дозування, частоту та метод уведення, побічні ефекти, умови зберігання.

Киснетерапія (див. додаток 19). Звичайно дитина з бронхолегеневою дисплазією виписується із стаціонару за умов відсутності

киснезалежності. За останні роки у зв'язку з тенденцією до переваги амбулаторного моніторингу киснезалежним дітям рекомендуються кисневі концентратори. Рекомендовані параметри кисневих концентраторів: кисневий об'єм 1–3 л/хв; рівень шуму 40–50 Дб; концентрація кисню в суміші 93 %. Необхідно дотримуватися постійної кисневої терапії при $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ (SpO_2 при легеневої гіпертензії $\leq 94\%$) або додавання кисню ≥ 15 годин на добу (обов'язково під час сну). Необхідно пам'ятати, що навіть тимчасова гіпоксія погіршує легеневу гемодинаміку щонайменше на 2 години. Відлучення від кисню проводиться за схемою, подано на рис. 8.7.

Небулайзерна терапія. Батьки повинні знати мету небулайзерної терапії. Уміти правильно її проводити. Знати препарати, які можна використовувати через небулайзер.

Екстрена допомога. Доцільно навчити батьків визначенню критичного стану в дитини, техніці серцево-легеневої реанімації, догоспітальній допомозі.

Завдання

Задача 1

Новонароджений 17 днів життя, народився від I вагітності в термін гестації 27 тижнів, з масою тіла 860 г. З народження на штучній вентиляції легень зі щадним режимом. Спроба перевести дитину на тригерний режим безрезультатна. Вводився куросурф інтратрахеально, 2 дози. У віці 8 днів проведено оперативне лікування відкритої артеріальної протоки.

При огляді стан тяжкий, обумовлений дихальною недостатністю. Штучна вентиляція легень. ЧСС 166 на хвилину. АТ 95/45 мм рт.ст. SatO_2 під час переводу на тригерні режими знижується до 80 %. Шкіра бліда, при переводі на тригерні режими — ціаноз. Щоденне збільшення маси тіла ± 2 –5 г. Звертає на себе увагу втягнення нижніх відділів грудної клітки під час дихання. При пальпації грудна клітка ригідна. Перкуторно коробковий звук, що чергується з ділянками притуплення. Аускультативно дихання ослаблене в базальних відділах, крепітація над усією поверхнею легень. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — II міжребер'я, ліва на 2 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний

шум у II міжребер'ї зліва. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижче краю реберної дуги. Випорожнення 4 рази, кашкоподібні, жовті.

Запитання:

1. Проведіть тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії.
2. Визначте основні напрямки поглибленої діагностики формування бронхолегеневої дисплазії.
3. Призначте лікування даному пацієнту.

Задача 2

Новонароджений 20 діб життя, народився від III вагітності у термін гестації 26 тижнів, з масою тіла 886 г. Штучна вентиляція легень зі щадним режимом 15 діб, потім НСРАР.

При огляді стан середньотяжкий, обумовлений дихальною недостатністю. ЧД 62 на хвилину. ЧСС 174 на хвилину. АТ 95/45 мм рт.ст. SatO_2 без кисневої підтримки 82 %. Шкіра бліда. Щоденне збільшення маси тіла 10 г. Періодично приступи бронхіальної обструкції. Під час дихання втягнення нижніх відділів грудної клітки. При пальпації грудна клітка ригідна. Аускультативно дихання жорстке, крепітація в нижніх відділах. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — II міжребер'я, ліва на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижча від краю реберної дуги. Випорожнення 3 рази, кашкоподібні, жовті.

Запитання:

1. Проведіть тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії.
2. Вкажіть патогенез відкритої артеріальної протоки щодо формування БЛД.
3. Призначте лікування даному пацієнту.

Задача 3

Новонароджений 26 діб життя, народився від II вагітності у термін гестації 30 тижнів, з масою тіла 1010 г. Штучна вентиляція легень зі щадними режимами 20 діб. Протягом 3 діб проводилося НСРАР. На момент огляду киснева підтримка проводилася через маску.

При огляді стан середньотяжкий, обумовлений дихальною недостатністю. ЧД 56 на хвилину. ЧСС 144 на хвилину. АТ 90/45 мм рт.ст.

SatO₂ без кисневої підтримки 88 %. Шкіра бліда. Щоденне збільшення маси тіла 12 г. Періодично напади бронхіальної обструкції. Звертає на себе увагу втягнення нижніх відділів грудної клітки під час дихання. При пальпації грудна клітка ригідна. Перкуторно коробковий звук. Аускультативно дихання ослаблене в базальних відділах, крепітація в нижніх відділах. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — II міжребер'я, ліва на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 1,5 см нижча від краю реберної дуги. Випорожнення 5 разів, кашкоподібні, жовті.

Запитання:

1. *Проведіть тест клінічного визначення формування бронхолегеневої дисплазії.*
2. *Укажіть етіологію синдрому бронхіальної обструкції.*
3. *Призначте лікування даному пацієнту.*

Постнеонатальний моніторинг

Діагноз бронхолегеневої дисплазії встановлюється при наявності киснезалежності у віці 28 днів життя та звичайно діагностується в неонатальному стаціонарі. Хворий на бронхолегеневу дисплазію повинен перебувати на диспансерному огляді в пульмонолога. Частота пульмонологічних оглядів подана в *табл. 9.1*. Рекомендовано створення спеціалізованих центрів зі спостереження за дітьми з БЛД. Від моніторингу та своєчасної корекції стану пацієнта залежить прогноз захворювання.

Таблиця 9.1. Частота оглядів пульмонологом дітей із БЛД (Овсянніков Д.Ю., 2010; Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., 2013)

Ступінь тяжкості	Вік (паспортний)		
	До 6 міс.	6–12 міс.	12–36 міс.
Легкий	1 раз на 3 міс.	1 раз на 6 міс.	За необхідністю
Середній	Щомісячно	1 раз на 3 міс.	1 раз на 6 міс.
Тяжкий	Щомісячно	Щомісячно	1 раз на 3 міс.

9.1. Програма диспансеризації дітей із БЛД (табл. 9.2)

1. Контроль ведення карти щоденного огляду хворого на БЛД батьками дитини (*див. додаток б*).
2. Огляд пацієнта з БЛД, оцінка фізичного розвитку.
3. Контроль SpO_2 , системного артеріального тиску, PetCO_2 (у дітей із тяжкою та середньотяжкою БЛД).
4. Оцінка клінічного аналізу крові.
5. Клінічне/бактеріологічне дослідження мокротиння.
6. Рентгенографія/комп'ютерна томографія легень високої роздільної здатності.

Таблиця 9.2. Методи дослідження щодо моніторингу стану пацієнта з БЛД

Дослідження	Можливі зміни та їх вплив на стан пацієнта	Терміни виконання
1	2	3
Огляд пацієнта	<p><i>Клінічні маркери нової форми бронхолегеневої дисплазії</i></p> <p>Клініка переважання рестриктивних порушень: задихшка, акроціаноз, часто спостерігається тільки при фізичному навантаженні, еквівалентом якого у грудних дітей є годування або занепокоєння. Батьки звертають увагу на втягнення грудних місць грудної клітки, переважно нижніх відділів. Дитина помірно відстає у фізичному розвитку. При фізичному навантаженні — тахіпное. Грудна клітка звичайно з розгорнутою апертурою. Характерна «м'яка», «целофанова» крепітація над всією поверхнею легень. Нова форма зазвичай має легкий перебіг, з ознаками дихальної недостатності I ступеня, на що часто не звертають увагу ні лікарі, ні батьки дитини. Звертаються до пульмонолога зазвичай при наявності важкого бронхіоліту та пневмонії зі стаціонарним лікуванням або тривалих респіраторних симптомів на тлі загострення захворювання. Поряд із цим своєчасна профілактика тяжких загострень сприяє запобіганню ускладнень БЛД.</p> <p><i>Клінічні маркери класичної бронхолегеневої дисплазії</i></p> <p>Клініка обструктивно-рестриктивних порушень: характерні задихшка, тахіпное, акроціаноз. Часто спостерігаються у спокої та посилюються при фізичному навантаженні. Часто крепітація. Рідко спостерігаються епізоди апное (на тлі гіпоксії, неврологічних та метаболічних порушень). Часто синдром бронхіальної обструкції</p>	Під час кожного візиту хворого
Оцінка фізичного розвитку	Пацієнти з БЛД — особлива категорія хворих щодо моніторингу фізичного розвитку. З одного боку, більшість хворих на БЛД — глибоко недоношені діти з дещо загальмованим розвитком на першому році життя. З іншого боку, хворі на БЛД мають дихальну недостатність, патологію інших систем, зокрема центральної нервової системи, що можуть затримувати фізичний розвиток дитини. Центильний розподіл маси та росту в хлопчиків та дівчаток, хворих на бронхолегеневу дисплазію, заснований на 206 спостереженнях, поданих у додатках 2–5 (Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., 2013). Для дітей із бронхолегеневою дисплазією характерна затримка у збільшенні маси тіла, рості та індексі маси тіла. Тільки в половині пацієнтів жіночої статі маса тіла досягає стандартних показників у 36 місяців корегованого віку, ріст — у 24 місяців. Серед хворих чоловічої статі в 36 місяців корегованого віку тільки 25 % обстежених мають середні показники маси і 50 % дітей — стандартні середні значення росту. Збільшення маси тіла й росту залежить від наявності дихальної недостатності, коморбідної патології	Під час кожного візиту хворого

Продовження табл. 9.2.

1	2	3
Моніторування SpO_2	Особливості дітей із бронхолегеневою дисплазією, зокрема на першому році життя, вважаються періоди десатурації під час годування, занепокоєння, а також упродовж сну. Допускається $\text{SpO}_2 > 92\%$, при легеневої гіпертензії $\text{SpO}_2 > 94\%$. У дітей із тяжкою та середньотяжкою БЛД рекомендоване моніторування SpO_2 протягом усієї доби	Під час кожного візиту хворого
Капнографія	Капнографія рекомендована при тяжкому та середньотяжкому перебігу захворювання. Концентрація CO_2 у видихуваному повітрі є індикатором декомпенсації респіраторної функції та погіршення хронічної дихальної недостатності. Методика проведення капнографії подана в додатку 8	У дітей з тяжкою та середньотяжкою БЛД під час кожного візиту хворого
Контроль системного АТ	Контроль системного артеріального тиску доцільно проводити в дітей із середньотяжкою та тяжкою бронхолегеневою дисплазією. Відомо, що гіпоксія активує ендотеліальні механізми вазоспазму, що може провокувати артеріальну гіпертензію	У дітей з тяжкою та середньотяжкою БЛД 3–4 рази/добу
Клінічний аналіз крові	Часто виявляється анемія, що має поліетіологічний характер (пізня анемія недоношених, дефіцит заліза, дефіцит еритропоезу). Часто першими симптомами загострення тяжкої БЛД можуть бути помірне посилення задихки, зміни кашлю, зміна кольору мокротиння, підвищення температури тіла рідко. У цьому випадку важливе проведення клінічного аналізу крові	1 раз на місяць
Клінічне дослідження мокротиння	Хворі з тяжким і середньотяжким перебігом бронхолегеневої дисплазії мають підвищений рівень лейкоцитів, епітеліальних клітин у мокротинні під час загострення, а часто й під час ремісії захворювання	1 раз на місяць
Бактеріальне дослідження мокротиння	Характерний спектр мікрофлори мокротиння в дітей із різними формами БЛД	1 раз на 2 місяці
Рентгенографія органів грудної клітки (Ступень М.І., Шапова В.В., 2013), (методику див. у додатку 22)	1. Характерне посилення легеневого рисунку: — дифузного характеру за дрібнокомірковим типом, що з'являється з $17,0 \pm 1,9$ доби життя та вказує на залучення інтерстицію; — дифузного характеру за великокомірковим типом (можливий локальний характер у нижньомедіальних зонах) — обумовлений фіброзними змінами міжчасточкових перетинок у поєднанні з розвитком емфіземи легень, частіше має місце в недоношених; — лінійного типу — у нижньомедіальних і верхньомедіальних відділах, частіше в дітей із клапачною формою БЛД.	— Визначення ступеня тяжкості бронхолегеневої дисплазії.

Продовження табл. 9.2.

1	2	3
1	<p>2. Характерне підвищення прозорості легеневого рисунку — гіперпневматоз, виявляється у 80 % хворих.</p> <p>Ознаки гіперпневматозу (від $15,00 \pm 0,33$ ребра при легкому ступені тяжкості до $16,63 \pm 0,78$ ребра при тяжкому ступені) (Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., 2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> — куляста (бочкоподібна), або дзвоноподібна, або трапецеоподібна грудна клітка; — паралелізація ребер; — розширення міжреберних проміжків та помірне пролабування легеневої тканини назовні (на рівні несправжніх медиастинальних кил та в базальних ділянках легень; — сплюсненість та скошеність куполів діафрагми у вигляді «намету», сума передніх і задніх від-різків ребер > 14; — підвищення прозорості легеневої тканини; — наявність кистоподібних просвітлень, «міхурів» (розміри $1,5-2$ мм — дрібні; $3-5$ мм — се-редні; > 6 мм — великі), що обумовлені перерозтягуванням несформованих альвеол, з по-дальшим розвитком бульозної емфіземи. <p>3. Могуть бути плевро-діафрагмальні, плевро-перикардальні спайки (Сенаторова Г.С., Лог-вінова О.Л., 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> — При загострен-ні захворювання, з підозрою на пневмонію, ате-лектази. — Наростанні ди-хальних розладів. — Визначення на-слідків БЛД
Комп'ютерна томографія органів грудної клітки з висо-кою роздільною здатністю (Спу-зяк М.І., Ша-повалова В.В., 2013) (методу див. у додатку 22)	<p>1. Характерні зміни легеневого рисунка, обумовлені гіперволемією або гіповолемією леге-невих судин:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дифузна гіперволемія малого кола кровообігу — $АБК1 = 1,1-1,2$ (збереження право-ліво-го шунтування, гіпокосія); — легенева гіпертензія — розширення великих гілок легеневої артерії ($АБК1 \geq 1,5$) при зву-женні периферичних (збіднення легеневого рисунку на периферії). — локальна гіповолемія — стоншення легневих судин ($АБК1 \leq 0,9$). Діагностується на фоні підвищення прозорості легеневої паренхіми, у тому числі при «мозаїчності». <p>2. Транспульмональні тяжі інтерстиціального фіброзу (поширення тяжів залежить від ступеня тяжкості захворювання: $20-30\%$ — при легкому ступені тяжкості; до 90% — при тяжкому ступені тяжкості.</p> <p>3. Стовщення міжчасточкових перегородок (виявляється переважно в передніх ділянках ле-гень у вигляді перпендикулярних плеврі лінійних тіней довжиною ≤ 5 мм).</p>	<ul style="list-style-type: none"> — Невідповідність клінічних і ренте-нологічних даних. — Диференціаль-на діагностика кістозних змін (вроджені/набуті). — Часті заго-стрення БЛД. — Діагностика вроджених вад розвитку трахео-бронхіального дерева, легень, середостіння

Продовження табл. 9.2.

1	2	3
	<p>4. Стовщення та деформація стінок бронхів унаслідок перибронхіального фіброзу у вигляді «муфт» або симптому «повітряної бронхограми», можуть виявлятися фракційні бронхоектази у вигляді симптому «перся» в дорсальних і центральних відділах легень — при тяжкій БЛД.</p> <p>5. Зниження щільності легень.</p> <p>6. Локальні ділянки підвищення прозорості легеневої тканини за типом «повітряних пасток».</p> <p>7. Дифузне зниження пневматизації в прикореневих і дорсальних ділянках обох легень.</p> <p>8. «Мозаїчність» легеневої паренхіми.</p>	
Дослідження морфології та функції серця, тиску в легеневій артерії	<p>— Діагностика ВАП (див. розділ 8.5)</p> <p>— Виключення вроджених вад серця</p> <p>— Контроль тиску в легеневій артерії (див. розділ 10)</p>	Під час кожного візиту хворого
Бодиплетизмографія	<p>Бодиплетизмографія проводиться дітям раннього віку з довжиною тіла до 90 см у стані сну. За допомогою бодиплетизмографії можна: визначити залишковий об'єм легень, життєву ємність легень, резервний об'єм видиху, ємність вдиху; проаналізувати ступень гіперінфляції.</p> <p>Показання до проведення бодиплетизмографії:</p> <ul style="list-style-type: none"> — контроль норми/патології росту та розвитку респіраторної системи; — виявлення та попередня оцінка характеру порушень зовнішнього дихання (обструкція/рестрикція); — виражені обструктивні порушення функції зовнішнього дихання; — оцінка ступеня тяжкості порушень функції зовнішнього дихання в дітей із підтвердженими захворюваннями бронхолегеневої системи (зокрема, визначення ступеня бронхіальної обструкції). <p>Протипоказання до проведення:</p> <ul style="list-style-type: none"> Абсолютні: аномалії верхніх дихальних шляхів. Відносні: гостра респіраторна вірусна інфекція 	Під час кожного візиту хворого

Закінчення табл. 9.2.

1	2	3
Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія	Використовується для вимірювання розподілення вентиляції легень (V) та перфузії (Q). Даний метод дозволяє більш точно визначати ступень тяжкості захворювання. Визначено, що навіть при відсутності клінічних симптомів у 4 із 10 дітей, хворих на БЛД легкого ступеня тяжкості, мають місце порушення співвідношення V/Q (Kjellberg M., Björkman K., Rohdin M. et al., 2013)	Під час кожного візиту хворого
Імунологічне дослідження крові	Для всіх недоношених дітей віком від 1 місяця до 3 років притаманний низький рівень абсолютної кількості лімфоцитів, що супроводжується високою респіраторною захворюваністю цієї категорії пацієнтів. Для дітей із БЛД характерне підвищення цитотоксичних лімфоцитів (CD8, CD16), посилення киснезалежної здатності гранулоцитів та активація імунoglobulinів гострої фази (Ig M) при відсутності клінічних ознак загострення захворювання. Такі зміни свідчать про збереження запалення з вибірковою активацією клітинної та гуморальної ланок, фагоцитозу в стадії ремісії БЛД. У моніторингу необхідно враховувати цей феномен щодо визначення перестування запалення та проведення профілактичних заходів для запобігання рецидивам БЛД. При ГРІ виникає парадоксальна реакція клітинного імунітету зі зниженням лімфоцитів на тлі активації цитотоксичних клітин. Нарівні з тим динаміка збільшення цитотоксичних маркерів при ГРІ незадовільна, що свідчить про виснаження реактивності клітинного ланцюга імунітету (Сенаторова А.С., Логвінова О.Л., 2013)	Тяжкий, середньотяжкий перебіг БЛД, при частих загостреннях БЛД (частіше ніж 4 рази на рік)
Моніторування електролітів/кислотно-лужного стану крові	Підтримання: рН 7,2–7,4; RaO ₂ 55–70 мм рт.ст.; RaCO ₂ 45–55 мм рт.ст. При стабільних показниках рН та RaO ₂ допускається RaCO ₂ 60–70 мм рт.ст. При тривалому підвищенні RaCO ₂ можливі розвиток резистентності дихального центру. Ацидоз та гіпоксія сприяють погіршенню клітинного метаболізму, зменшенню синтезу сурфактанту, пролонгації інтерстиціального набряку. У дітей із БЛД при пункційному заборі крові RaO ₂ та RaCO ₂ невірогідні, можливі епізоди падіння RaO ₂ під час забору крові	У дітей з тяжкою та середньотяжкою БЛД

Примітка: ¹ — діаметр легених артерій вимірюється на аксіальних сканах у нижній долі правої легеної за артеріоbronхіальним коефіцієнтом (АБК) — відношенням діаметрів артерії та бронха.

7. Дослідження морфології та функції серця, тиску в легеневій артерії (електрокардіографія, ДпЕхоКГ із визначенням тиску в легеневій артерії).

8. Бодиплетизмографія.

9. Катетеризація серця з вимірюванням тиску в легеневій артерії (за показаннями).

10. Моніторування електролітів, кислотно-лужного стану крові (у дітей із тяжкою та середньотяжкою БЛД).

11. Алергологічне обстеження (у дітей з atopією), імунограма (за показаннями).

12. Консультації спеціалістів: невролога, сурдолога, окуліста, кардіолога, генетика (за показаннями).

9.2. Диференціальна діагностика БЛД із природженими вадами серця, іншими захворюваннями з порушенням нейрореспіраторного драйву

На амбулаторному етапі спостереження виникає необхідність диференціальної діагностики БЛД з іншими хронічними захворюваннями легень. Бронхолегеневу дисплазію диференціюють з муковісцидозом, природженими вадами розвитку легень, облітеруючим бронхіолітом, бронхіальною астмою (*табл. 9.3*). Складність диференціальної діагностики даних захворювань полягає в можливості їх коморбідного співіснування з БЛД. Доведена можливість існування бронхолегеневої дисплазії в дітей із муковісцидозом (*Miller K.E., Edwards D.K., 1981*). Атопія в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, вважається фактором ризику більш тяжких та частих загострень бронхолегеневої дисплазії. Можливе коморбідне існування бронхолегеневої дисплазії та бронхіальної астми.

Бронхолегенева дисплазія згідно з рекомендаціям Національної програми «Бронхіальна астма у дітей» (*2008, 2012*) та Глобальної стратегії лікування й профілактики бронхіальної астми GINA (*2002*) включена у групу захворювань, з якими проводиться диференціальна діагностика при підозрі на бронхіальну астму (*Овсянніков Д.Ю., 2010*).

Таблиця 9.3. Диференціальна діагностика БЛД (Solantopio J.S., 2009; Овсянніков Д.Ю., 2010)

Симптоми	БЛД	Бронхіальна астма	Вроджені вади розвитку легень	Муковісцидоз	Облітеруючий бронхіоліт	Первинна цилиарна дискінезія
1	2	3	4	5	6	7
Генетична детермінованість	+	+	+	+++	–	+++
Початок з періоду новонародженості	+++	–	++	++	–/+	–/+
Недоношеність, РДС	+++	–	–	–	–	–
Затримка фізичного розвитку	+++	–	++	+++	–	–/+
Стигми дизембріогенезу	+++	–	++	++	–	–/+
Наявність синдрому бронхіальної обструкції	++	+++	–/+	++	++	–/+
Обтяжений анамнез із атопії	–	+++	–	–	–	–
Сопіння	–	–	–	–	–	+++
Дихальна недостатність у періоді ремісії захворювання	+++	–/+	++	++	+++	++
Оборотність БОС	–	+++	–	–	–	–

Закінчення табл. 9.3.

1	2	3	4	5	6	7
Наявність локальної легеневої симптоматики	–	–	–/+	–/+	–	–/+
«Целофанова» крепітація	+++	–	–	–	–	–
Кількість рухомих війок епітелію носоглотки ≤ 30 %	–	–	–	–	–	+++
Ознаки легеневого серця	+++	+	+++	+++	++	++
Синдром мальабсорбції	–	–	–	+++	–	–
Рентгенологічно — пневмофіброз	+++	–	–/+	+++	++	–/+
Рентгенологічно — гіперінфляція	+++	++	–/+	–/+	++	–/+
Рентгенологічно — аномалії будови легень	–	–	+++	–	–	–
Рентгенологічно — симптом повітряної пастки	+++	–/+	–	–/+	+++	–/+
Позитивна пілокарпінова проба	–	–	–	+++	–	–

Примітки: «–» — нехарактерно; «–/+» — зустрічається епізодично; «+» — непостійно; «++» — характерно; «+++» — патогномонічно.

Інтерстиціальне легеневе захворювання дітей (дифузне паренхіматозне легеневе захворювання (ДПЛЗ)) (Eber E., Midulla F., 2013) — гетерогенна група респіраторних розладів, що в основному мають хронічний перебіг та погіршують легеневу функцію. У патогенезі головну роль відіграє альтерація легеневого інтерстицію та його ремоделювання. ДПЛЗ включає велику кількість розладів, що відрізняються запаленням та/або ремоделюванням легеневої паренхіми. Основними диференційними ознаками, характерними для ДПЛЗ, є диспное (близько 80 %), кашель (близько 75 %), обмежені фізичні можливості, часті респіраторні інфекції, гальмування розвитку, втомлюваність при годуванні, дифузна інфільтрація на рентгенограмах ОГК, рестриктивні зміни під час тестування зовнішнього дихання, гіпоксемія.

Для ДПЛЗ не характерна сукупність таких ознак: недоношеність в анамнезі, наявність вентилятор-асоційованого ураження легень та тривалість залежності від кисню понад 28 діб.

Група дифузних паренхіматозних захворювань легень підрозділяється таким чином:

- ДПЛЗ, пов'язані із вдиханням високих доз патологічних речовин;
- ДПЛЗ, асоційовані із системними захворюваннями;
- ДПЛЗ із легеневою рестрикцією;
- ДПЛЗ, специфічні для дітей раннього віку.

9.4. Частота та структура загострень бронхолегеневої дисплазії

Дані аналізу загострень бронхолегеневої дисплазії у 206 дітей із БЛД свідчать, що загострення відзначаються від 2 до 12 разів на рік, у середньому $3,4 \pm 1,2$ разів щорічно. Переважно залучені нижні відділи респіраторного тракту (табл. 9.4).

Таблиця 9.4. Наявність обструктивного бронхіту, бронхіоліту, пневмонії в дітей із різними формами бронхолегеневої дисплазії

Нозологічні форми	Форми бронхолегеневої дисплазії	
	Нова форма	Класична форма
Обструктивний бронхіт	-/+	+++
Бронхіоліт	++	+
Пневмонія	+	++

Примітки: «-/+» — зустрічається епізодично; «+» — непостійно; «+++» — характерно; «++++» — патогномонічно.

Для дітей із новою формою бронхолегеневої дисплазії характерна наявність бронхіоліту під час загострення. У дітей із класичною БЛД загострення зазвичай перебігає з обструктивним бронхітом та пневмонією. Особливостю загострення БЛД доношених вважається наявність пневмонії.

9.5. Лікування бронхолегеневої дисплазії

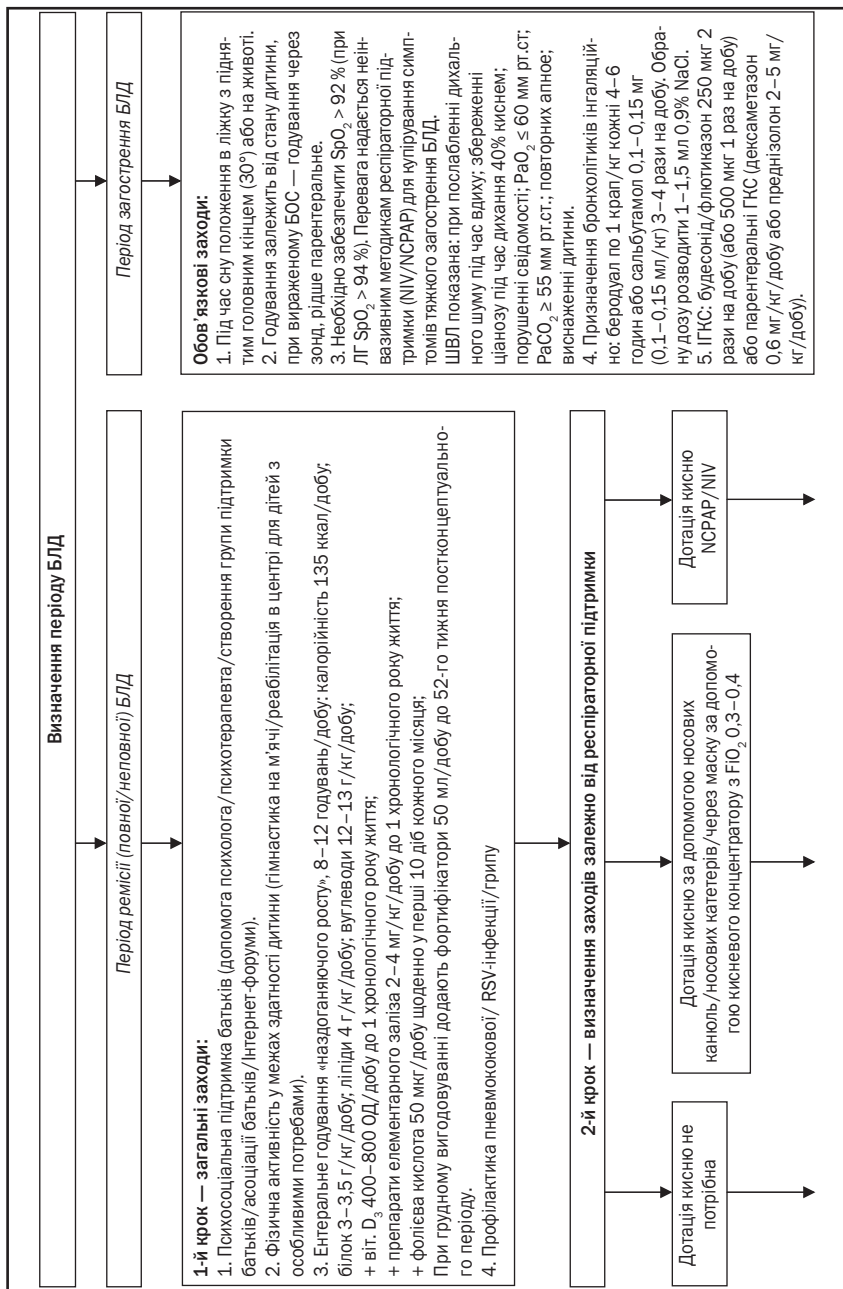
Висока частота ускладнень у дітей із бронхолегеневою дисплазією обумовлена, між іншим, і відсутністю Національного протоколу діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії в дітей. У рамках науково-дослідної роботи кафедри на тлі вивчення та регресійного аналізу 206 спостережень дітей із БЛД був розроблений алгоритм лікування дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, що містить у собі покрокову оцінку та визначення заходів у періоді ремісії, загострення захворювання, який подано *на рис. 9.1*.

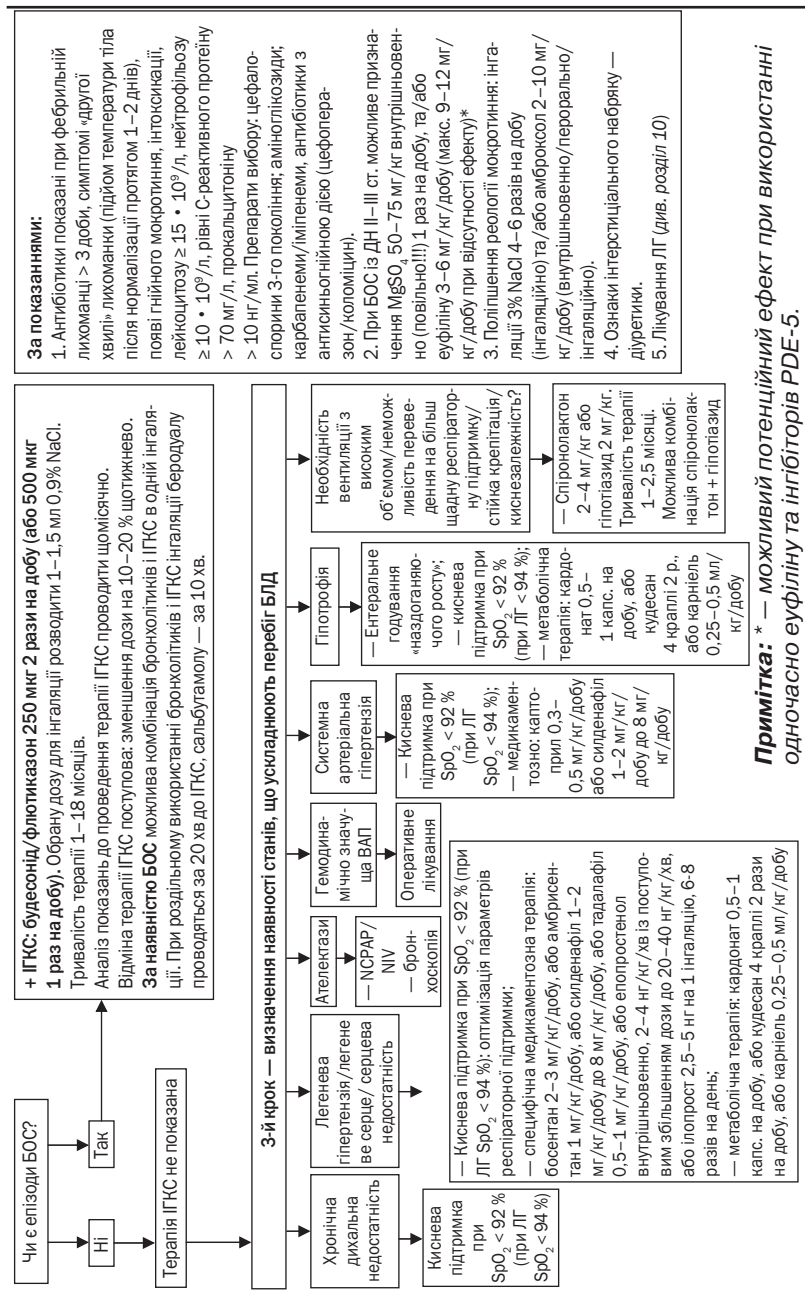
Згідно з алгоритмом, заходи залежать від періоду захворювання, що визначається наявністю гіперактивності бронхів, крепітації, ознак запалення в мокротинні, наявністю патогенної флори в мокротинні. 1-й крок заходів включає загальні рекомендації American Thoracic Society (2009). 2-й крок — визначення заходів залежно від необхідності й обсягу респіраторної підтримки та показання до терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами. 3-й крок включає аналіз наявності легеневої гіпертензії, інтерстиціального набряку та відкритої артеріальної протоки, що ускладнюють перебіг БЛД та її лікування. Якщо дитина має ознаки загострення захворювання, визначають обсяг обов'язкових заходів та лікування ускладнень за показаннями.

Алгоритм підвищить ефективність лікування за рахунок покрокового аналізу та усунення можливих ускладнень бронхолегеневої дисплазії в дитини.

Програма лікування БЛД у період ремісії захворювання

1. Оптимальна респіраторна підтримка щодо профілактики легеневої гіпертензії та прогресивного перебігу БЛД.
2. Профілактика інфекційних ускладнень.
3. Оптимальне годування.
4. Глюкокортикостероїдна терапія.
5. Інгаляційні бронхолітики.
6. Лікування легеневої гіпертензії (*див. розділ 10*).





Примітка: * — можливий потенційний ефект при використанні одночасно еуфіліну та інгібіторів PDE-5.

Рисунок 9.1. Алгоритм лікування дітей із бронхолегеневою дисплазією

7. Діуретична терапія (див. розділ 8.4.8).
8. Мембранопротекторна терапія (див. розділ 8.4.9).
9. Корекція кальцієво-фосфорного обміну (див. розділ 8.4.10).
10. Корекція анемії (див. розділ 8.4.11).

Тривалість респіраторної підтримки та відлучення від киснетерапії

Тривалість киснетерапії залежить від здатності дитини до репарації легеневої тканини, ступеня ураження легень, наявності інтерстиціального набряку. Зазвичай після 3 місяців життя дитина із БЛД не потребує додаткової киснетерапії. Трапляються випадки, коли киснева підтримка необхідна й до 1–1,5 року життя. При тривалій киснезалежності дотація O_2 можлива вдома, за допомогою кисневого концентратора (потік O_2 1–3 л/хв, концентрація O_2 75–95 %, тиск на виході 0,04–0,05 МПа, рівень шуму < 50 Дб). Відлучення від терапії киснем проводиться в декілька етапів згідно з алгоритмом при $SpO_2 > 92$ % (при ЛГ $SpO_2 \geq 94$ %) і стабільному стані пацієнта. Лікар покроково визначає киснезалежність за допомогою гіпоксичного тесту: під час неспання, годування, сну та згідно з алгоритмом відміняє киснетерапію.

Профілактика інфекційних ускладнень

Профілактика пневмококової інфекції. За наказом МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» вакцинація пневмококовою вакциною належить до щеплень за станом здоров'я. Згідно з Комюніке щодо інфекційних захворювань (2012) профілактику пневмококової інфекції проводять усім дітям. В Україні для дітей до 2 років зареєстровані пневмококові кон'юговані вакцини (PCV). З 2 років можливе використання пневмококових полісахаридних вакцин (PPSV). Схему вакцинації подано нижче (табл. 9.5).

Вакцину вводять внутрішньом'язово, у м'яз стегна або дельтоподібний м'яз плеча. Рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз, по 0,5 мл кожна. Першу дозу вводять у віці ≥ 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 12–15 місяців. Якщо дитина до 3 років не почала вакцинацію згідно з графіком, можлива трьохразова вакцинація з проміжками між введеннями від 1 до 2 місяців із подальшою ревакцинацією через 6 місяців. До протипоказань входять загальні протипоказання

щодо вакцинації згідно з діючим наказом та підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин або дифтерійного анатоксину.

Профілактика RSV-інфекції. Згідно з рекомендаціями із запобігання RSV-інфекції (2009) усім дітям із БЛД пропонується введення моноклонального антитіла IgG₁K — палівізумабу. Палівізумаб взаємодіє з епітопом А антигену білка злиття (білок F) RSV та знешкоджує його. Разова доза палівізумабу дітям із БЛД становить 15 мг/кг. Вводять дозу внутрішньом'язово, переважно в зовнішню бічну ділянку стегна, рідше — у сідничний м'яз. Якщо обсяг разової розрахункової дози > 1 мл, то препарат вводять у декілька місць. Усього вводиться 5 ін'єкцій препарату за поданою нижче схемою (табл. 9.6).

Таблиця 9.5. Схема вакцинації пневмококовою вакциною дітей із БЛД

	Паспортний вік дитини з БЛД				
	2 міс.	4 міс.	6 міс.	12–15 міс.	2–3 роки
Пневмококова вакцина	PCV _{0,5 мл}	PCV _{0,5 мл}	PCV _{0,5 мл}	PCV _{0,5 мл}	PCV _{0,5 мл} з інтервалом не менше 1 місяця або PPSV
	Вакцинація (інтервал не менше 1 місяця)			Ревакцинація	Ревакцинація

Примітки: PCV — *pneumococcal conjugate vaccine*, пневмококова кон'югована вакцина; PPSV — *pneumococcal polysaccharide vaccine*, пневмококова полісахаридна вакцина.

Таблиця 9.6. Режим профілактики RSV-інфекції в дітей із БЛД

Категорія дітей, які потребують профілактики RSV-інфекції	К-ть доз на сезон RSV-інфекції	Вік у місяцях на момент сезону RSV-інфекції				
		0–3	3–6	6–12	12–24	> 24
Немовлятам, народженим у гестаційному віці < 32 тижні, з потребою в кисні в 36 тижнів гестаційного віку або під час виписки	5	+	+	+	+	–
Немовлятам, народженим у гестаційному віці ≥ 32 тижні, з потребою в кисні у віці 28 днів або під час виписки	5	+	+	+	+	–
Діти з БЛД, які на момент очікуваного сезону RSV-інфекції отримують додатковий кисень, та/або бронхолітики, та/або сечогінні, та/або кортикостероїди	5	+	+	+	+	–

Бажано, щоб перша ін'єкція була зроблена до початку підйому захворюваності. Мінімальний інтервал між ін'єкціями — 1 місяць.

Дітям, які були інфіковані RSV під час застосування препарату палівізамаб, рекомендується продовжити його застосування щомісяця протягом усього підйому захворюваності, щоб знизити ризик реінфекції.

Профілактика грипу. Грип належить до захворювань, обтяжуючих щодо смертності та тяжких загострень бронхолегеневої дисплазії. За наказом МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 вакцинація проти грипу належить до щеплень за станом здоров'я. Вакцинацію проводять у віці > 6 місяців життя дитини до епідемічного сезону (оптимально — у жовтні-листопаді) кожного року трьохвалентною інактивованою вакциною (trivalent inactivated influenza, TIV) (табл. 9.7).

Серед вакцин для профілактики грипу в Україні рекомендовані спліт-вакцини та субодичні трьохвалентні інактивовані вакцини. Першу вакцинацію проводять дворазово, з інтервалом 4 тижні, у дозі 0,25 мл у м'яз стегна або дельтоподібний м'яз плеча. Повторна вакцинація — одноразова щорічна, за 1 місяць перед епідемічним сезоном. До протипоказань входять значні температурні або алергічні реакції після попередньої вакцинації спліт-вакцинами або субодичними вакцинами, підвищена чутливість до курячого білка й будь-якої з допоміжних речовин вакцини та загальні протипоказання щодо вакцинації згідно з діючим наказом.

Оптимальне годування

Рекомендовано годування згідно з денною нормою нутрієнтів (табл. 9.8).

Годування продовжують грудним молоком або сумішами для недоношених дітей до 3 місяців корегованого віку. При задовільному додаванні в масі тіла переходять на суміші для доношених дітей тієї ж фірми (бажано).

Прикорм вводиться в терміни, рекомендовані для дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні, з урахуванням корегованого віку.

Таблиця 9.7. Схема вакцинації вакциною проти грипу дітей із БЛД

	Паспортний вік дитини з БЛД (місяці)		
	6–12	13–24	25–36
Вакцина для профілактики грипу	TIV (0,25 мл)	TIV (0,25 мл)	TIV (0,25 мл)

Таблиця 9.8. Денна норма нутрієнтів, необхідна дитині з бронхолегеневою дисплазією

Калорійність	Білок	Ліпіди	Вуглеводи
135 ккал/кг/добу ¹	2,5–3 г/кг/добу ²	4–6 г/кг/добу ³	12–13 г/кг/добу

Примітки: ¹ — не доведено ефективність підвищення калорійності вище за 135 ккал/кг/добу (Овсянніков Д.Ю., 2010); ² — дефіцит білкового харчування може пригальмувати ріст легень та синтез ДНК (Sonesko I.R., Innis S.M., 1993); ³ — у новонароджених з ЕНМТ високий рівень ліпідів у крові може сприяти перекисному окисленню ліпідів та викликати вторинний дефіцит сурфактанту (Sonesko I.R., Banclari E., 1999). При нормальному рівні тригліцеридів сироватки крові можна збільшити добову норму ліпідів до 5–6 г/кг/добу.

Розрахунок корегованого віку подано нижче:

$$A(k) = -40 + (A(g) + A(p))/4,$$

де $A(k)$ — корегований вік у місяцях, $A(g)$ — гестаційний вік дитини у тижнях, $A(p)$ — паспортний вік у тижнях.

Можливі випадки, коли дитина на БЛД відмовляється від їжі. Рекомендовано продовжувати годувати дитину в об'ємі не менше 2/3 попереднього добового об'єму, зменшити разову дозу та проміжки часу.

При високій легеневій гіпертензії та схильності до набряків у дитини з БЛД можливе загушення суміші на 20–30 % у зв'язку з неможливістю збільшувати об'єм рідини.

Терапія метилксантинами

Метилксантини (кофеїн, теофілін, еуфілін) зменшують частоту апное та потребу в ШВЛ. *Кофеїн* стимулює дихальний центр, має помірний бронходилатуючий, діуретичний ефекти, а також покращує легеневу гемодинаміку. *Кофеїн* — препарат вибору для зменшення кисневої залежності, призначається внутрішньовенно 20 мг/кг болюсно, підтримуюча доза 5 мг/кг 1 раз на добу. Дозу можна підвищити у 2 рази. *Еуфілін* — препарат резерву для лікування тяжкого БОС, доза навантаження 6 мг/кг, підтримуюча — 2,5–3,5 мг/кг, кожні 12 годин, внутрішньовенно. *Теофілін* — препарат резерву, доза навантаження 4 мг/кг, підтримуюча — 1–4 мг/кг кожні 12 годин, перорально. Тривала терапія метилксантинами в дітей на етапі формування БЛД не показана. Критерій відміни метилксантинів — спонтанне дихання, відсутність апное.

Глюкокортикостероїдна терапія

Механізм дії глюкокортикостероїдів висвітлено в розділі 8.4.5.

Інгаляційні ГКС. Шлях введення — компресорний небулайзер (див. додаток 22).

Показання:

- бронхолегенева дисплазія тяжкого та середньотяжкого перебігу;
- загострення бронхолегеневої дисплазії;
- терапія під час неповної ремісії захворювання;
- коморбідне існування бронхолегеневої дисплазії та бронхіальної астми;
- часті загострення бронхолегеневої дисплазії.

Під час ремісії бронхолегеневої дисплазії легкого ступеня інгаляційні глюкокортикостероїди не показані.

Інгаляційні глюкокортикостероїди, рекомендовані для використання, подано в табл. 9.9.

Особливості використання глюкокортикостероїдів у дітей із БЛД:

1. Тривалість терапії індивідуальна. При позитивній динаміці захворювання (покращання ступеня тяжкості БЛД до легкого ступеня) можлива відміна терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами.

2. За умов частих загострень проводиться моніторинг синдрому бронхіальної обструкції, виключають алергічні прояви, щомісячно контролюють клінічний та бактеріологічний аналізи мокротиння. Корекція терапії проводиться згідно з динамікою захворювання.

Таблиця 9.9. Інгаляційні глюкокортикостероїди, рекомендовані для лікування БЛД

Препарат	Форма випуску	Рекомендована доза
Будесонід* (пульмікорт), препарат вибору	Розчин для інгаляцій, небули по 2 мл (250 мкг — 1 мл) або по 2 мл (500 мкг — 1 мл)	250 мкг (1 мл) кожні 12 год; розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Можливе введення 500 мкг (2 мл) кожні 24 год
Флутиказон* (фліксотид)	Розчин для інгаляцій, небули по 2 мл — 500 мкг або по 2 мл — 2 мг	0,25 мг (1 мл) кожні 12 год; розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Можливо введення 0,5 мг (2 мл) кожні 24 год

3. Під час загострення захворювання рекомендована інгаляційна глюкокортикостероїдна терапія. Можливе використання системних ГКС при наявності венозного доступу.

4. Для профілактики кандидозних ускладнень ротоглотки рекомендовано дати дитині декілька ковтків води, або суміші, після інгаляції глюкокортикостероїдів. При виявленні грибів роду *Candida* при мікробіологічному дослідженні слизової ротоглотки або клінічних проявах кандидозу рекомендоване призначення флюконазолу 3–6 мг/кг/добу протягом 5–7 днів.

Інгаляційні бронхолітики

Механізм дії бронхолітиків висвітлено в розділі 8.4.6.

Показання до призначення інгаляційних бронхолітиків:

- запобігання виникненню синдрому бронхіальної обструкції на тлі використання інгаляційних ГКС;
- сприяння проникненню інгаляційних ГКС у дрібні бронхи;
- посилення ефекту інгаляційних ГКС.

У періоді ремісії БЛД інгаляційні бронхолітики призначаються під час прийому інгаляційних ГКС або на етапі відлучення від системних ГКС (для запобігання синдрому рикошету). Інгаляційні бронхолітики, рекомендовані для використання, подано в *табл. 9.10*.

Тривале використання інгаляційних бронхолітиків короткої дії недоцільне — можливий розвиток резистентності адрено-/холінорецепторів.

Таблиця 9.10. Інгаляційні бронхолітики, рекомендовані для лікування БЛД

Препарат	Форма випуску	Рекомендована доза
Беродуал (β_2 -агоніст + М-холінолітик), препарат вибору	Розчин для інгаляцій, в 1 мл (20 крапель) — фенотерилу гідроброміду 500 мкг + іпратропію броміду 250 мкг	По 1 краплі на кг розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції за 20 хвилин до інгаляції ІГКС
Сальбутамол (β_2 -агоніст)	Розчин для інгаляцій, небули по 2,5 мл (2,5 мг), 1 мл — 1 мг	По 0,1–0,15 мг (0,1–0,15 мл) на кг розводити фізіологічним розчином до 1 мл. Проводити інгаляції за 10 хвилин до інгаляції ІГКС

Примітка: можливе використання інгаляційних бронхолітиків та інгаляційних ГКС в одній інгаляції.

9.6. Лікування загострення бронхолегеневої дисплазії

Програма лікування БЛД у період загострення:

1. Догляд та умови респіраторної підтримки щодо запобігання ускладненням БЛД.

2. Оптимальне годування.

3. Антибактеріальна терапія.

4. Інгаляційні бронхолітики.

5. Глюкокортикостероїдна терапія.

6. Діуретична терапія.

7. Мембранопротекторна терапія.

8. Лікування легеневої гіпертензії.

Лікування в домашніх умовах можливе при загостренні БЛД:

— $\text{SpO}_2 > 94\%$, ЧД $< 60/\text{хв}$;

— відсутність проявів інтоксикації;

— дітям > 6 місяців корегованого віку;

— при легкому ступені тяжкості БЛД;

— за відсутності ознак пневмонії.

Показання до госпіталізації при загостренні БЛД:

— $\text{SpO}_2 \leq 94\%$, ЧД $\leq 60/\text{хв}$;

— наявність вираженої інтоксикації, дегідратації, млявості;

— діти ≤ 6 місяців;

— тяжка й середньотяжка БЛД;

— підозра на пневмонію;

— неефективність терапії, що проводилась у домашніх умовах;

— неможливість проведення терапії за соціальним протипоказанням;

— ускладнений перебіг БЛД.

Показання щодо госпіталізації у відділення інтенсивної терапії:

— гостра дихальна недостатність III ступеня;

— гостра серцево-судинна недостатність: набряк легень, колапс, зупинка серця;

— набряк мозку, судомний стан;

— розвиток загрозливих станів із декомпенсацією та втратою життєво важливих функцій організму.

Обов'язкові заходи:

1. Положення в ліжку з піднятим головним кінцем (30°) або на животі.

2. Годування залежить від стану дитини, зокрема при вираженому синдромі бронхіальної обструкції — годування через зонд, рідше — парентеальне.

3. Необхідно забезпечити $\text{SpO}_2 > 92\%$ (при ЛГ $\text{SpO}_2 > 94\%$). Перевага надається неінвазивним методикам респіраторної підтримки (NCPAP).

При послабленні дихального шуму під час вдиху, збереженні ціанозу під час дихання 40% киснем; порушенні свідомості, $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт.ст., $\text{PaCO}_2 \geq 55$ мм рт.ст., повторних апное показана ШВЛ.

4. Призначення бронхолітиків: беродуал по 1 крап/кг 4–6 разів на день або салбутамол 0,1–0,15 мг (0,1–0,15 мл/кг Мт) 3–4 рази на добу.

5. ІГКС: будесонід/флютиказон 250 мкг 2 рази на добу (або 500 мкг 1 раз на добу) або парентеральні ГКС (преднізолон 2 мг/кг/добу або дексаметазон 0,6 мг/кг/добу).

За показаннями:

1. Антибіотики показані при фебрильній лихоманці > 3 діб, симптомі «другої хвили» лихоманки (підйом температури тіла після нормалізації протягом 1–2 днів), появі гнійного мокротиння, інтоксикації, лейкоцитозу $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофілозу $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$, рівні С-реактивного протеїну > 70 мг/л, прокальцитоніну > 10 нг/мл. Препарати вибору: цефалоспорины 3-го покоління; аміноглікозиди; карбапенеми/іміпенеми.

Можливе введення інгаляційних антибіотиків (особливо при виявленні *Pseudomonas aeruginosa* при мікробіологічному дослідженні мокротиння):

— коломіцин 50–75 т МО/кг 2 рази на добу протягом 10 діб;

— амікацин 10–15 мг/кг/добу, розподілити на 2 інгаляції, добову дозу розвести в 4 мл фізіологічного розчину, інгалювати по 2 мл 2 рази на добу (бажано після інгаляції бронхолітиками).

2. Бактеріофаги мають здатність до специфічного лізису бактерій. Для дітей із БЛД рекомендований синьогнійний бактеріофаг (специфічно лізує *Pseudomonas aeruginosa*) та піобактеріофаг полівалентний (секстафаг) (специфічно лізує стафілококи, стрептококи, патогенні кишкові та синьогнійні бактерії, а також *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*). Дози препарату подано в табл. 9.11.

Разову дозу бактеріофага вводять 2 рази на добу. Курс лікування 7–20 днів. Можливе використання бактеріофагів інтраназально

Таблиця 9.11. Дози бактеріофага, рекомендовані для лікування дітей із БЛД

Вік пацієнта	Разова доза, мл	
	<i>Per os</i>	Ректально
0–6 місяців	5 мл	5–10 мл
6–12 місяців	10 мл	10–20 мл
1–3 роки	15 мл	20–30 мл

чи внутрішньотрахеально (при наявності трахеостоми). Вводять по 0,2–0,5 мл у кожний носовий хід чи 0,2–0,5 мл інтратрахеально 8–10 разів на добу (Сенаторова Г.С., Башкірова Н.В., Логвінова О.Л., 2013).

Курс лікування 20–30 діб. Бактеріальне дослідження проводять через 7 діб після закінчення фагової терапії.

3. Терапія синдрому бронхіальної обструкції.

4. Поліпшення реології мокротиння: інгаляції 3% NaCl 4–6 разів на добу та/або амброксол 2–10 мг/кг/добу.

5. Ознаки інтерстиціального набряку — діуретики (див. розділ 8.4.8).

6. Лікування легеневої гіпертензії (див. розділ 10).

9.7. Імуномодулятори для профілактики загострень БЛД

Знижують частоту й тяжкість перебігу інфекцій дихальних шляхів, що сприяє мінімізації медикаментозної терапії, зокрема антибіотикотерапії.

Лізати бактерій

В організм вводиться певна доза лізату (зруйнованих клітин) бактерій, що є найбільш частими збудниками дихальних інфекцій, у відповідь на це в організмі дитини виробляються специфічні антитіла. Така дія препарату дозволяє досягти стійкого імунітету щодо цих збудників, запобігти захворюванню або полегшити його перебіг. Лізат бактерій діє на організм через пейєрові пляшки, що знаходяться на стінках слизової кишкового тракту, та активує клітинний і гуморальний імунітет. На клітинному рівні лізати підвищують активність макрофагів і фагоцитоз, посилюється ви-

роблення супероксиду азоту й оксиду азоту, що руйнує мікроби. Підвищується продукція інтерлейкіну-2 та інших цитокінів, стимулюється активність В- і Т-лімфоцитів. Збільшується кількість антитіл IgA, IgG, IgM у сироватці крові, слині, секретах шлунка, легені і бронхів, і таким чином активується гуморальний імунітет.

Бронхомунал (бронхо-ваксом®) — 1 таблетка вміщує ліофізований лізат бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. Рекомендовано дітям віком від 6 місяців по 3,5 мг 1 раз на добу, уранці, кожні перші 10 діб місяця. Уміст капсули можна висипати в чай, молоко, суміш. Курс профілактики — 3 місяці.

Ісміжен® — 1 таблетка вміщує 7 мг ліофізованого бактеріального лізату: *Staphylococcus aureus* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Streptococcus pyogenes* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Streptococcus viridans* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Klebsiella pneumoniae* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Klebsiella ozaenae* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Haemophilus influenzae* B $6 \cdot 10^9$ ОД, *Neisseria catarrhalis* $6 \cdot 10^9$ ОД, *Streptococcus pneumoniae* $6 \cdot 10^9$ ОД, (що вміщує по $1 \cdot 10^9$ ОД бактерій типів TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24). Призначається з 2 років курсом по 7 мг для розсмоктування 1 раз на добу, уранці, кожні перші 10 діб місяця. Курс 3 місяці.

Частково очищені компоненти (рибомуніл)

Рибосоми, що входять до їх складу, містять антигени, які є ідентичними бактеріальним поверхневим антигенам, тому, потрапляючи в організм, стимулюють вироблення специфічних антитіл (так званий ефект пероральної вакцини). Саме за рахунок рибосомальних антигенів частково очищені компоненти мають здатність стимулювати синтез специфічних антитіл до *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Протеоглікани мембран активують неспецифічний імунітет, унаслідок чого посилюється фагоцитарна активність полінуклеарних лейкоцитів і макрофагів, підвищується активність факторів резистентності організму. Рибомуніл стимулює функціональну активність В-і Т-лімфоцитів, синтез секреторних і сироваткових імуноглобулінів (IgA), інтерлейкінів-1, гамма- і альфа-інтерферонів. У цьому полягає профілактична імунологічна дія препарату (щодо респіраторних інфекцій, що викликані вірусами).

Рибомуніл® — 1 таблетка вміщує 0,25 мг бактеріальних рибосом, титрованих до 70 % РНК, у співвідношенні 35 часток рибосом *Klebsiella pneumoniae*, 30 часток рибосом *Streptococcus pneumoniae* і

Streptococcus pyogenes, 5 часток рибосом *Haemophilus influenzae*, а також 0,375 мг протеогліканів мембрани *Klebsiella pneumoniae*.

Рібомуніл дітям, яким більше за 6 місяців, призначається по 0,75 мг 1 раз на добу, уранці. Таблетки можна ковтати цілими, жувати та змішувати з їжею. У перший місяць лікування препарат приймають протягом перших чотирьох діб тижня упродовж 3 тижнів. Подальші 5 місяців лікування препарат приймають у перші 4 доби кожного місяця.

9.8. Методи лікування БЛД, що перебувають на стадії розробки або дискутабельні

Кромони не показали зниження смертності, тривалості ШВЛ та частоти розвитку БЛД. Дослідження щодо використання кромонів мають перспективу в постнеонатальному періоді.

Розглядається можливість використання інозитулу (вітамін B₈) для профілактики БЛД за рахунок його здатності посилювати секрецію сурфактанту. Рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало зниження формування БЛД. Водночас при дослідженні незначна кількість дітей отримували сурфактант, тому результат не може вважатися вірогідним, а інозитол у даний час не рекомендується для профілактики БЛД (Hallman M., Bry K., 1992).

Вплив дотації вітамінів Е та С на частоту розвитку БЛД не доведений. На сучасному етапі токоферол й аскорбінова кислота для профілактики БЛД не рекомендуються.

Супероксиддисмутаза (superoxiddismutase, SOD) можна використовувати в дітей із БЛД через схильність недоношених дітей до оксиданового ураження на тлі дефіциту антиоксидантних ферментів. Рандомізовані контрольовані дослідження показали зменшення захворюваності на ГРІ в дітей із БЛД на першому році життя, включаючи зниження частоти синдрому бронхіальної обструкції, госпіталізації пацієнтів, які отримували SOD. Механізм SOD-опосередкованої дії досконало невідомий, але, імовірно, він пов'язаний з руйнуванням патогенного кисню. Довгостроковий ефект SOD, дозування, спосіб використання SOD планується розглянути в майбутніх випробуваннях (Ambalavanan N., 2003).

N-ацетилцистеїн (НАС) як засіб для зменшення ушкодження клітин вільними радикалами в дітей з Мт < 1000 г не показаний. Довгострокове спостереження за даною групою дітей повинно визначити доцільність НАС для лікування БЛД (*Schmallsch G. та співавт., 1999*).

Кілька великих клінічних випробувань із різними дизайнами були присвячені інгаляції оксиду азоту (iNO). Існуючі докази не підтримують використання iNO для лікування БЛД. Подальші дослідження iNO тривають до сьогодні. У неонатальних моделях гризунів із БЛД використовувалися мезенхімальні стовбурові клітини для запобігання гальмуванню онтогенезу легень. Актуальні подальші дослідження на тваринах з метою вивчення механізму репарації при використанні стовбурових клітин (*Kinsella J. та співавт., 1999*).

Інгібітори фосфодіестерази-4 включені в останнє оновлення глобальної ініціативи з лікування й профілактики хронічної обструктивної хвороби легень у дорослих. Чотири рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження показали, що рофлуміласт (інгібітор фосфодіестерази-4) значно скорочує частоту загострень ХОЗЛ та поліпшує легеневу функцію при додаванні до терапії першої лінії (*Yuji Oba, 2013*). Вважаємо перспективним вивчення ефективності використання інгібіторів фосфодіестерази-4 у дітей, хворих на класичну БЛД.

Терапія спрямована на активацію росту легень. Дослідження паракринної імуномодельючої дії при інтратрахеальному використанні мезенхімальних стовбурових клітин у тварин показали відновлення судин та альвеолярної структури. Поряд із мезенхімальними стовбуровими клітинами продовжують вивчати ефективність використання амніон-епітеліальних, периваскулярних клітин (*Zhen G., 2008; Tropea K.A., 2012*).

Щодо попередження формування БЛД, вивчаються безпечність та ефективність препаратів інгібіторів інтерлейкіну-1, інгібіторів Сох-2 та С/ЕВР гомологів протеїнів, таргетні препарати матричної металопротеїнази-9, трансформуючого фактора росту, модуляція фактора міграції макрофагів тощо.

Контрольні питання

1. Укажіть рекомендовану частоту оглядів пульмонологом дитини з новою формою бронхолегеневої дисплазії легкого ступеня тяжкості у

віці 4 місяці (паспортного віку). Визначте програму спостереження даному пацієнту.

2. Укажіть основні клінічні маркери нової форми бронхолегеневої дисплазії.

3. Визначте особливості фізичного розвитку дитини, хворої на бронхолегеневу дисплазію.

4. Укажіть показники SatO_2 , за якими дитині з бронхолегеневою дисплазією призначена додаткова дотація кисню.

5. Опишіть патогенез системної артеріальної гіпертензії в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію.

6. Проаналізуйте спектр мікрофлори мокротиння, характерний для різних форм бронхолегеневої дисплазії.

7. Опишіть характерні рентгенологічні зміни в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію.

8. Визначте показання для проведення бодиплетизмографії дитині, хворій на бронхолегеневу дисплазію.

9. Які імунологічні особливості притаманні дітям, хворим на бронхолегеневу дисплазію?

10. Визначте заходи щодо профілактики інфекційних ускладнень у дітей із бронхолегеневою дисплазією.

11. Опишіть методику відлучення від киснетерапії дитини з бронхолегеневою дисплазією.

12. Обрахуйте денну норму нутрієнтів дитині, хворій на бронхолегеневу дисплазію, віком 11 місяців (маса 8300 г).

13. Визначте показання для проведення терапії інгальційними глюкокортикостероїдами дитині, хворій на бронхолегеневу дисплазію.

14. Опишіть загальні лікувальні заходи при загостренні бронхолегеневої дисплазії.

15. Укажіть інгальційні бронхолітики, рекомендовані для хворих на бронхолегеневу дисплазію. Визначте особливості використання й дози даних препаратів.

Легенева гіпертензія в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію

Упродовж століття проводяться дослідження та експерименти з виявлення причин і механізмів формування легеневої гіпертензії. Разом із тим досі залишаються відкритими деякі аспекти легеневої гемодинаміки в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію. Не з'ясовані особливості легеневої циркуляції в дітей, народжених у сакулярну стадію, обговорюються можливість росту й відновлення легеневого русла в ранньому дитячому віці, предиктори формування хронічного легеневого серця.

10.1. Онтогенез легневих судин людини

Пульмональна циркуляція формується паралельно альвеоларизації за рахунок інтеграції ендотелію, мезенхіми та епітелію, що оточують бронхіальні зачатки, в умовах низького pO_2 (порівняно з постнатальним періодом) і залежить від протеїнів екстрацелюлярного матриксу, а також передавальних інтегринових рецепторів (Афанасьєва Ю.І. та співавт., 2006). Клітини вісцеральної мезодерми мають ангіобласти та розташовуються в екстрацелюлярному матриксі як координуючі клітини (cord-like-клітини). Ангіобласти продукують першу генерацію неспецифічних ендотеліальних клітин. Дочірні клітини ангіобластів мають особливості артеріального або венозного відрізка циркуляції. Cord-like-клітини формують великі судини за рахунок комплектування клітин м'язів і ендотелію артеріальної стінки, а також капілярну мережу й альвеоли.

Формування судин відбувається з початком експресії фетальної печінкової кінази-1 (FLK-1) ендотеліальними клітинами бронхіальних зачатків (*Harkaitz B., 2008*). Cord-like-ендотеліальні клітини створюють трубку та навколишні кров'яні островки. У результаті формуються мікросудини. У людському ембріоні з 50-ї доби гестації починається каналізація та з'єднання венозного синуса з капілярами.

На 10-й тиждень уже існує примітивна капілярна мережа й виникає контакт між капілярами та венами біля дистальних відділів бронхіальних зачатків. Після цього розвивається судинна мережа, що акомпанує альвеолам. Так, судини ростуть у певному порядку: капіляри — пульмональні вени — просвіт вен — з'єднання вен із капілярами — каналізація бронхіальних і пульмональних артерій — їх з'єднання з капілярною мережею. У результаті на 19-му тижні капілярна мережа стає частиною альвеолярної стінки, формуючи альвеолокапілярну мембрану (*Chen H., 2008; Morrissey E.E., 2009*). Матриксні протеїни забезпечують зв'язок між мезенхімальними, епітеліальними й ендотеліальними клітинами. Цей зв'язок настільки сильний, що легенева мезенхіма без ендотеліальних клітин дегенерує.

До кінця першої половини вагітності примітивні бронхи із судинами та гілками дихальних шляхів уже сформовані. З 18-го до 26-го тижня гестації альвеолярний простір збільшується експотенційно: кількість генерацій артеріол збільшується від 5 до 40 розгалужень, а легеневий об'єм судин збільшується вдсятеро. З 20-го до 36-го тижня гестації діаметр правої камери серця збільшується на 60 %, а об'єм крові — на 8 %. Легеневий об'єм підвищувався швидше, ніж тиск у легеневих судинах.

Особливості репарації судинної стінки під час ангіогенезу

Судинна стінка швидко відновлюється після ураження. Під час відновлення клітини судинної стінки ростуть анатомічно правильно незалежно від характеру мітогену. Ремоделювання судин в ембріональному періоді відбувається за рахунок м'язових клітин судини, подібних до ембріональних (*Peacock J., Rubin L.J., 2004*). Зростання за рахунок неоінтими та медії можливе тільки внутрішньоутробно. Після народження репарація судин здійснюється тільки за рахунок медії. Поповнення 80 % пулу клітин відбуваєть-

ся кожні 24 години. Після народження реплікація стає значно повільнішою. Внутрішньоутробна некоординованість сигналів може уповільнювати зростання альвеолярного простору, утримуючи порушення проникності альвеолокапілярної мембрани після народження. Малі дози нікотину під час вагітності індукують легенеvu гіпоплазію з абнормальним розвитком циркуляції.

Роль оксигенації й ендогенних медіаторів в ангиогенезі

Зростання судин залежить від нормальної оксигенації. При низькій оксигенації виникає гальмування росту. Гіпоксичну пульмональну вазоконстрикцію описують у новонароджених 30–36 тижнів гестації. Найбільш очевидна субстанція, що контролює фетальну легенеvu циркуляцію — тиск у легенеvій артерії. Низький тиск у легенеvій артерії підтримується високим артеріальним тиском легенеvих артерій. Після народження високий артеріальний тиск знижується за рахунок зниження тонуcу судин.

Фетальна киснезалежна регуляція легенеvої циркуляції розвивається з 31-го тижня гестації, що доведено J. Rasanen, який вивчав легенеvu циркуляцію плодів, при вдиханні матір'ю високооксигенованої суміші. Високий тиск кисню у фетальних легенях активує кальційчутливі калієві канали (K^+Ca^{++}) і дозволяє калієвим іонам витікати із клітин гладкої мускулатури, що сприяє вазодилатації. Хоча K^+Ca^{++} -канали є медіаторами, вазодилатації сприяє NO, що синтезується медіаторами ендотелію. У більш пізні терміни гестації синтез NO забезпечується гладкою мускулатурою. NO — найпотужніший вазодилататор. В ендотеліальних клітинах ензим нітритоксидсинтаза (eNOS), що каталізує продукцію ендотеліальними клітинами NO, конвертуючи L-аргінін (L-arg) у цитрулін. NO легко проходить у медіа, викликаючи релаксацію гладкої мускулатури судин. eNOS контролює нормальний васкулярний розвиток (Peacock J., Rubin L.J., 2004).

Кисень активує NO в ендотелії, однак вазодилатація короткострокова — близько 2 годин. Транзиторна вазодилатація обумовлена також ацетилхоліном і посилюється цГМФ та іншими ендотелійзалежними вазодилататорами, такими як гістамін, брадикінін, толазолін. Вазодилататори сприяють закриттю артеріальної протоки через активацію ендотеліальних факторів. Ще один важливий вазодилататор — ендотелін-1, пептид, що регулюється через ендотелін-А-рецептори (ETA) (вазоконстриктори)

або ендотелін-В-рецептори (ЕТВ) (вазодилататори) (*Peacock J., Rubin L.J., 2004*).

Фетальна артеріальна стінка має здатність до репарації, що обумовлено наявністю специфічного ізоензиму протейнінази С, який з'являється у фетальному періоді та зникає або зменшується в дорослих. Фетальні м'язові клітини і фібробласти демонструють більш виражену реплікацію на гіпоксію, ніж клітини дорослих, а судинна стінка гірше реагує на екзогенні мітогени. У фетальній судинній стінці вище апоптоз і метаболізм матриксу, а гладком'язові клітини поліфункціональні. Особливістю матриксного внутрішньоутробного синтезу є більш виражена стимуляція фібрoneктину, еластину з продовженням абнормального стимулу в неонатальний період і підвищеною чутливістю до стимуляції в ранньому дитячому віці. Недоношені більше реагують вазоконстрикцією на гіпоксемію, а легенева гіпертензія зберігається ще протягом тривалого часу після низького pO_2 . Високий тиск в ЛА швидше, ніж у дорослих, викликає констрикцію судинної стінки, включаючи проліферацію фібробластів, синтез сполучної тканини, активацію цитокінів і мітогенів, матриксного протейну фібробластів, що відкладаються в пульмональній артерії. Будь-яке ушкодження судинної стінки ще більше активує викид фібробластів, сприяє неоваскуляризації судин і збільшенню медії.

10.2. Етіологія легеневої гіпертензії в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію

Причини легеневої гіпертензії в дітей із БЛД залежно від характеру судинних змін можуть бути розподілені на групи:

1. *Порушення адаптації легених судин.*

Дрібні м'язові легеневі артерії (< 250 мкм), маючи нормальний структурний розвиток й анатомію, після народження дитини не розправляються через перинатальний стрес: кровотеча, гіпоглікемія, гіпокальціємія, поліцитемія, аспірація меконію, гіпоксія, бактеріальна інфекція. Спочатку це обумовлює спазм артерій, пізніше тривала легенева гіпертензія викликає посилене утворення

сполучної тканини навколо гладком'язових клітин, що зменшує їх здатність у вазодилатації.

2. Васкулярна гіпоплазія.

Затримка внутрішньоутробного дозрівання судин легенів проявляється в збереженні гіпертрофії середнього шару м'язових артерій і вен ацинуса й у поширенні гладком'язових клітин на артеріоли. Подібні характеристики типові для малого гестаційного віку. Вони обумовлюють збереження високого судинного опору. Затримка розвитку судин визначається в новонароджених, які піддавалися хронічному внутрішньоутробному стресу й гіпоксії. Особливість цього виду ЛГ у тому, що легеневі судини гальмованого онтогенезу надзвичайно схильні до спазму під впливом гіпоксії та ацидозу (*Lecart C., Cayabyab, 2000*).

3. *Одночасне недорозвинення легенів і легеневих судин, підвищена мускуляризація артеріол* — типова морфологічна картина при вродженій діафрагмальній грижі. У новонароджених, які померли через цю ваду, виявлено нормальне співвідношення артерій та альвеол, але абсолютна їх кількість зменшена на 1/3 і більше. М'язовий шар артеріол у цих дітей такої ж товщини, як на тлі обструкції виходу з лівого шлуночка.

4. Стеноз легеневих вен.

5. Дисфункція лівого шлуночка.

6. *Шунтування крові із системного кровообігу в пульмональний (аортопульмональні колатералі, атріо- та вентрикулосептальні дефекти, відкрита артеріальна протока).*

Необхідно пам'ятати, що артеріальна гіпоксемія та гіперкарбія також вважаються одним із факторів спазму легеневих артерій. Наявність легеневої артеріальної гіпертензії корелює з тяжкістю бронхолегеневої дисплазії. У моделях бронхолегеневої дисплазії з легеневою артеріальною гіпертензією в інтермедії судин виявляли фібробласти. Фібробласти чутливі до гіпоксії клітин, що продукують матриксну металопротеїназу-2 під впливом прозапальних цитокінів (*Frid M., Aldashev A., 1999; Das M., Dempsey E.C., 2000; Ambalavanan N., 2004*). Рецептори судинного ендотеліального і трансформуючого фактора росту виявляються в дистальній частині легень і зумовлюють зростання альвеол (*Galambos C., Levy H., 2010; Minoo P., 2010*). За умов інгібіції VEGF виникає гальмування росту альвеол (рис. 10.1).

Активує онтогенез легень збільшення VEGF, HIF-1 та NO в легеневих капілярах.

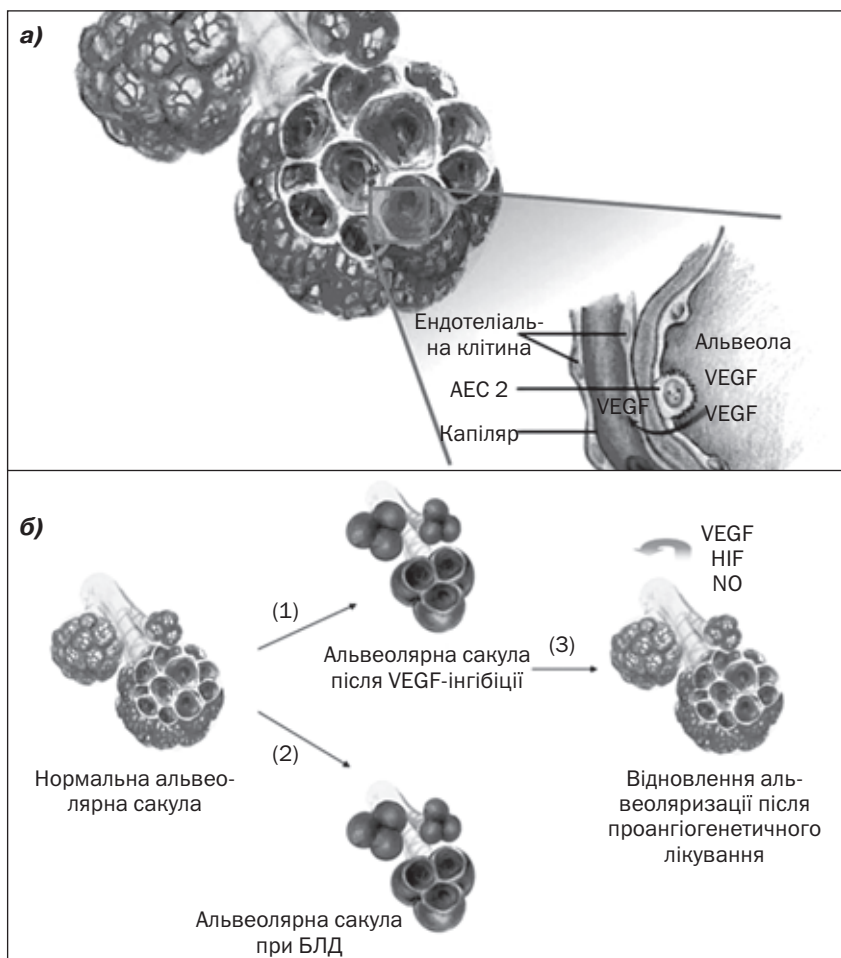


Рисунок 10.1. Схематичне зображення ролі VEGF у розвитку легень: а) схема транспортування VEGF; б) альвеолярна сакула після VEGF-інгібіції (1) та при БЛД (2). Вплив проангіогенетичної терапії (3)

10.3. Патогенез легеневої гіпертензії

Зменшений сумарний просвіт судин, гіпоксія, гіперкапнія викликають підвищений опір легеневого кровообігу, легеневу гіпертензію. Подальший перебіг ЛГ активують два фактори: гіпоксія

та гіперкапнія, що підсилюють гіпертензію. Процес переходить у другу стадію, до спастичної легеневої гіпертензії приєднується застійна. Виявлено, що при тривалій легеневій гіпертензії в частини пацієнтів наявні колатералі, пов'язані із системним кровообігом (аортою, підключичною артерією). Ріст колатералей можуть стимулювати гіпоксія та хронічне запалення. Третя стадія — фіброз легених судин — необоротна стадія. Звичайно, діти, хворі на бронхолегеневу дисплазію, мають повільний розвиток легеневої гіпертензії.

10.4. Клінічні критерії ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію

Головною скаргою в дітей, хворих на легеневу гіпертензію, є *диспноє*. Диспноє з'являється при фізичному навантаженні, потім при прогресуванні захворювання — у спокої, іноді супроводжується приступами задухи. Іншим проявом вважається *пресинкопе/синкопе*, частіше під час годування, неспокою. Синкопе виникають як наслідок зниження церебрального кровообігу, вазовагального рефлексу з легеневої артерії, зниження хвилинного об'єму кровообігу. Можливі *швидка втомлюваність, запаморочення, приступи болю в ділянці серця* через вплив гіпоксії на міокард, пов'язаної з відносною недостатністю коронарного кровообігу при гіпертрофії міокарда правого шлуночка та рефлекторним спазмом коронарних артерій. При огляді звертають на себе увагу тахікардія, посилена пульсація в II міжребер'ї зліва та в епігастральній ділянці. При пальпації можна відмітити характерний симптом «двох молоточків»: I тон ляскаючий, II тон різко акцентований. При аускультатії визначається розщеплення I тону на верхівці (затримання закриття тристулкового клапана), II тон над легеневою артерією різко посилений, акцентований. Характерна наявність III тону, що вислуховується справа від грудини та посилюється з появою правощлуночкової недостатності. Може вислуховуватися систолічний шум легеневого вигнання уздовж лівого краю грудини та діастолічний шум у II міжребер'ї зліва через недостатність тристулкового клапана. Слід зазначити, що клінічні критерії мають низьку специфічність у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію. Диспноє неспецифічне за рахунок наявності дихальної недостатності. У дітей із

БЛД часто має місце коморбідна патологія центральної нервової системи, що обмежує можливості визначення причин ціанозу та синкопе.

Алгоритм визначення ЛГ у дитини, хворої на БЛД, за клінічними критеріями

У пацієнта із БЛД під час чергового огляду клінічні дані оцінюються за 5 критеріями (табл. 10.1). Кожний критерій має оціночну шкалу від 0 до 3 балів. Підраховується загальна сума балів. При набраній сумі балів ≥ 5 визначається ймовірність формування ЛГ

Таблиця 10.1. Алгоритм визначення ймовірності формування легеневої гіпертензії за клінічними ознаками в дитини із БЛД

Клінічні критерії	Бали
1. Диспное:	
— немає	0
— при фізичному навантаженні	1
— епізодичне при фізичному навантаженні та під час спокою	2
— постійне значне	3
2. Ціаноз:	
— немає	0
— ціаноз носо-губного трикутника під час неспокою	1
— периферичний ціаноз під час неспокою	
— постійний ціаноз в спокої	3
3. Пресинкопе/синкопе:	
— немає	0
— під час фізичного навантаження	1
— під час спокою	2
4. Тахікардія/у стані спокою/:	
— немає	0
— тахікардія, але ЧСС перевищує норму $< 30\%$	1
— ЧСС перевищує норму на $30-50\%$	2
— ЧСС перевищує норму $> 50\%$	3
5. Акцент II тону над легеневою артерією:	
— немає	0
— визначається	3
Загальна кількість балів за клінічними критеріями	

у дитини, хворої на БЛД, і дитина направляється для додаткового обстеження. При загальній сумі балів < 5 дитина спостерігається залежно від ступеня тяжкості БЛД (ефективність — 90 % і чутливість — 88 %). Алгоритм критеріально відповідає рекомендаціям робочої групи Європейського товариства щодо діагностики та лікування ЛГ та розроблений за результатами дискримінаційного аналізу клінічних даних у 206 дітей із БЛД.

10.5. Аналіз рентгенографічних ознак ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію

Рентгенографія органів грудної клітки дозволяє виявити непрямі ознаки легеневої гіпертензії, якими є:

1. Розширення кореня легень.

Вимір кореня правої легені в його середній частині починається від зовнішньої межі правої легеневої артерії до зовнішньої межі правого головного бронха — показник Шведеля. При ЛГ показник Шведеля $\geq 0,8$ см.

2. Серцева тінь характеризується вибуханням другої дуги (конуса легеневої артерії по лівому контуру).

3. Збільшення коефіцієнта Мура. Індекс Мура розраховується за формулою:

Індекс Мура = $(PA \cdot 100 \%) / 1/2$ базального діаметра грудної клітки,

де PA — перпендикуляр, що опущений на середню лінію (M) із найбільш віддаленої точки другої дуги зліва. Цей показник є відношенням поперечника дуги легеневої артерії до половини базального діаметра грудної клітки (лінія AC) у відсотках. Індекс Мура ≥ 30 % безпосередньо свідчить про легеневу гіпертензію.

4. Збільшення розмірів правого передсердя. Індекс Гудвіна розраховується за формулою:

індекс Гудвіна = $(Mr \cdot 100 \%) / 1/2$ базального діаметра грудної клітки,

де Mr — перпендикуляр, опущений на середню лінію (M) із найбільш віддаленої точки правого контура серця. Індекс Гуд-

віна ≥ 30 % безпосередньо свідчить про дилатацію правого передсердя.

5. Посилення легеневого рисунка.

6. Загальне та нерівномірне підвищення прозорості легених полів.

Щодо рекомендацій робочої групи європейських товариств у пацієнтів із пульмональними захворюваннями та/або гіпоксією, до яких відноситься бронхолегенева дисплазія, рентгенографічні критерії слабо корелюють зі ступенем ЛГ.

10.6. Визначення електрокардіографічних критеріїв ЛГ у дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію

За допомогою електрокардіографії можна припустити формування легеневої гіпертензії при наявності гіпертрофії або напруження правого шлуночка (ПШ) і дилатації правого передсердя (ПП). За даними ECS, гіпертрофія ПШ наявна в 87 % хворих і дилатація ПП — у 79 % хворих із ЛГ. Аритмії зустрічаються дуже рідко, тільки при тяжкій ЛГ.

До електрокардіографічних (ЕКГ) опосередкованих ознак легеневої гіпертензії в дітей, хворих на БЛД, відносять (*Bernard R., 2009*):

1. Зубці Т у відведеннях V_1, V_2, V_3 негативні.
2. Вісь комплексу QRS $> 90^\circ$.
3. Відношення $100 R/(R + S)$ у $V_5 < 50$ %.
4. Розміри Р у II відведенні > 2 мм.
5. Відношення $100 P/(R + S)$ у II відведенні > 26 %.
6. Відношення $100 R/(R + Q)$ у відведенні aVR > 50 %.
7. Відношення $100 R/(R + S)$ у $V_1 > 50$ %.

10.7. Оцінка газів крові в дітей із ЛГ на тлі БЛД

Гази артеріальної крові можуть ідентифікувати внесок дихальних шляхів або паренхіми легень у формування ЛГ. Пацієнти із БЛД часто мають зменшену легеневу дифузійну поверхню та під-

вишений рівень CO_2 . При дослідженні нами виявлена вірогідна кореляція між рівнем SpO_2 і рівнем легеневої гіпертензії ($r = 0,896$). Гостре зниження $\text{SpO}_2 < 92\%$ у дітей із БЛД може викликати спазм легених судин більше ніж на 2 години. Тривала низька сатурація ($\text{SpO}_2 < 92\%$) викликає постійну вазоконстрикцію легених судин. Важливо оцінювати сатурацію кисню протягом доби: під час годування, неспокою та сну.

10.8. Визначення легеневої гіпертензії за допомогою доплер-ехокардіографії

На даний час методика катетеризації правих відділів серця є золотим стандартом при визначенні тиску в легеневій артерії. Поряд із цим дана методика інвазивна, має обмеження та не може бути використана для динамічного спостереження. Трансторакальна доплер-ехокардіографія (Д-ЕхоКГ) є обов'язковим методом діагностики легеневої гіпертензії за рахунок достатньої точності визначення систолічного, діастолічного та середнього тиску в легеневій артерії. Згідно з рекомендаціями ESC, основними параметрами визначення легеневої гіпертензії за Д-ЕхоКГ є швидкість трикуспідальної регургітації (velocity tricuspid regurgitation — V_{tr}) та систолічний тиск у легеневій артерії (pulmonary arterial systolic pressure — $systolic-PAP$). Визначити $systolic-PAP$ можна декількома способами: визначивши пікову швидкість потоку трикуспідальної регургітації та за А. Kitabatake, емпірично через визначення діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ).

Визначення ЛГ за допомогою пікової швидкості потоку трикуспідальної регургітації та оцінка систолічного тиску в легеневій артерії

Метод застосовується при відсутності обструкції вихідного відділу ПШ. В основі визначення $systolic-PAP$ лежить модифіковане рівняння Бернуллі: $\Delta P = 4 \cdot V_{tr}^2$, де ΔP — градієнт тиску через тристулковий клапан, V_{tr} — пікова швидкість трикуспідальної регургітації (м/с). Якщо $\Delta P < 50$ мм рт.ст., то $systolic-PAP = \Delta P$. Якщо $\Delta P = 85$ мм рт.ст., то $systolic-PAP = \Delta P + 15$ мм рт.ст.

Залежність $systolic-PAP$ від $mean-PAP$ виражається формулою:

$$systolic-PAP = mean-PAP - 2 \text{ мм рт.ст.} / 0,61.$$

Визначення середнього тиску в легеневій артерії за А. Kitabatake

Даний метод відрізняється відносною простотою та високою точністю визначення *mean-PAP*. За А. Kitabatake розраховують середній тиск у легеневій артерії (*mean-PAP*), визначаючи часові параметри систолічного потоку в легеневій артерії (*додаток 10*).

Визначають відношення часу прискорення потоку (АТ) у вихідному відділі правого шлуночка до часу викиду (ЕТ). Було показано, що це відношення знаходиться в оберненій залежності від величини *mean-PAP*.

Визначення тиску в правому передсерді через діаметр нижньої порожнистої вени

Тиск у правому передсерді можна оцінити емпірично. Для цього визначають діаметр НПВ та оцінюють її реакцію на глибокий вдих. Якщо діаметр НПВ < 15 мм рт.ст. та вона колабує під час глибокого вдиху, то вважається, що тиск у ПП < 5 мм рт.ст. Якщо діаметр НПВ збільшується до 25 мм та зменшується під час вдиху > 50 %, то тиск у ПП 5–10 мм рт.ст. Зменшення реакції НПВ на глибокий вдих < 50 % при нормальному тиску свідчить про тиск у ПП 10–15 мм рт.ст., а при дилатації НПВ тиск досягає 15–20 мм рт.ст. Якщо виявлена дилатація не тільки НПВ, а й печінкових вен, то прийнято вважати, що тиск у ПП переважає 20 мм рт.ст.

Для визначення тиску в ПШ, а отже, і в легеневій артерії необхідно до градієнта тиску на трикуспідальному клапані (ΔP) додати тиск у ПП:

$$\text{сystolic-PAP} = \Delta P + \text{тиск ПП.}$$

Звичайно *systolic-PAP* визначається за допомогою пікової швидкості потоку трикуспідальної регургітації або за А. Kitabatake. При неможливості використовувати перераховані вище методи *systolic-PAP* приблизно підраховується за допомогою емпіричного аналізу нижньої порожнистої вени.

Ехокардіографічні критерії оцінки наявності ЛГ у дітей із БЛД

Робочою групою європейських товариств (2009, 2012) визначені Д-ЕхоКГ-критерії оцінки легеневої гіпертензії (*рис. 10.2*). За алго-

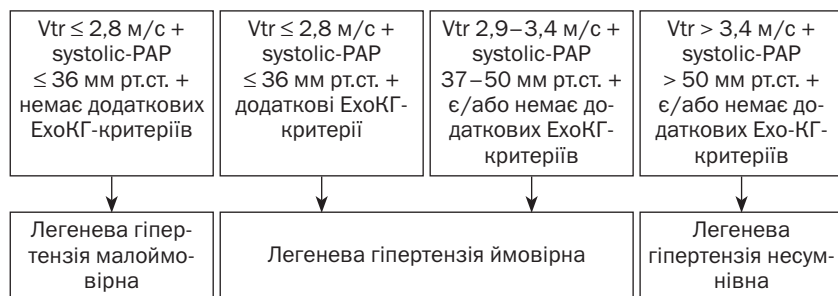


Рисунок 10.2. Алгоритм визначення наявності легеневої гіпертензії в дітей із БЛД за Д-ЕхоКГ-критеріями

ритмом визначається ймовірність легеневої гіпертензії в дитини з бронхолегеневою дисплазією.

Додаткові критерії, за якими припускають ЛГ та визначають прогноз щодо виживаності дитини з БЛД:

1. Збільшення товщини стінки правого шлуночка. Стінка правого шлуночка вимірюється методом Д-ЕхоКГ та зіставляється з нормативними значеннями залежно від маси. Потовщення стінки визначається при товщині, більшій за 90-й перцентиль (додаток 23).

2. Збільшення кінцево-діастолічного діаметра правого шлуночка. Діаметр правого шлуночка вимірюється методом Д-ЕхоКГ і зіставляється з нормативними значеннями залежно від маси. Розширення порожнини ПШ визначається при товщині, більшій за 90-й перцентиль (додаток 22).

10.9. Катетеризація правих відділів серця

Катетеризація правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію проводиться у випадках необхідності виключення кардіальних чинників гіпертензії, визначення основних параметрів легеневої та центральної гемодинаміки, а також підбору ефективних вазодилататорів. При цьому оцінюють такі параметри: частоту серцевих скорочень, систолічний, діастолічний і середній тиски, тиск заклинювання в легеневих капілярах (ЛТЗ), серцевий викид (шляхом термодилуції або методом Фіка у випадках системно-легеневих шунтів), кров'яний тиск, легеневий і системний судинний опори, сатурацію кисню в артеріальній і змішаній венозній крові. Діагноз «легенева артеріальна гіпертензія» установлюють

при середньому тиску в легеневій артерії > 25 мм рт.ст. у спокої або > 30 мм рт.ст. при фізичному навантаженні та ЛТЗ < 15 мм рт.ст. При катетеризації можливе виконання гострих вазодилатаційних тестів із простацикліном, аденозином, оксидом азоту. З 2009 року ECS рекомендоване використання перорального силденафілу та інгаляційного ілопросту для гострого вазодилатаційного тесту. Позитивною гострою відповіддю вважається певне зниження mean-PAP ≥ 10 мм рт.ст. до досягнення абсолютного значення mean-PAP ≤ 40 мм рт.ст. зі збільшенням парціального тиску вуглекислого газу (*Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2009; Barst R.J., 2010*).

10.10. Оцінка виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД

Модифікований тест на фізичну здатність дітей із ЛГ на тлі БЛД

Фізична здатність у дітей із ЛГ на тлі БЛД визначається за допомогою 6-хвилинного годування під спостереженням лікаря, постійним моніторингуванням тривалості годування та наявності періодів десатурації (рис. 10.3). При наявності однієї з вищеперерахованих ознак дитині визначається орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності, та пацієнт направляється на проведення біохімічного і Д-ЕхоКГ-обстеження. Відмічено високу ефективність (90 %) та специфічність методу (97,1 %).

Шкала прогностичної оцінки виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД

При огляді лікар визначає орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності, і пацієнт направляється на проведення біохімічного та Д-ЕхоКГ-обстеження. Аналізується шкала прогностичної оцінки виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД. При наявності ≥ 1 клінічного та ≥ 1 або 2 маркерів за Д-ЕхоКГ визначається несприятливий прогноз щодо виживаності дітей із легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії (табл. 10.2). Ефективність методу — 94 %, чутливість — 92 %.

Для уточнення прогнозу та визначення тактики лікування рекомендований аналіз біохімічних маркерів — мозкового натрі-

йуретичного пептиду N-термінального фрагмента BNP (brain natriuretic peptide (BNP)) та (N-terminal segment proBNP (NT-proBNP)). При біохімічному аналізі крові рівень BNP > 180 пг/мл, NT-proBNP < 1400 пг/мл та судинного ендотеліального фактора росту < 85 пг/мл свідчить про несприятливий прогноз.

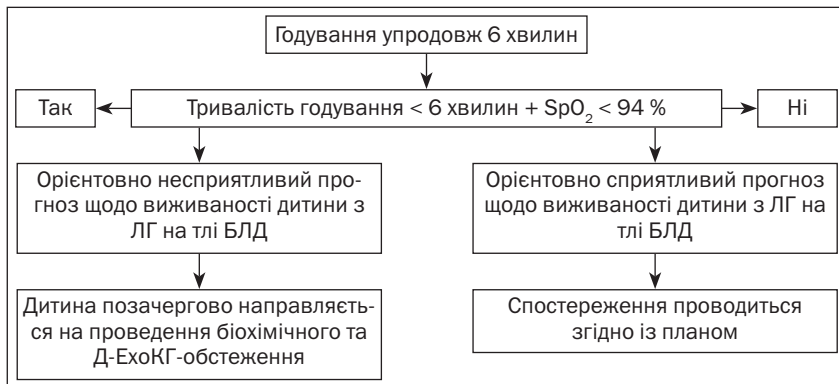


Рисунок 10.3. Орієнтовний алгоритм визначення прогнозу щодо виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД під час проведення модифікованого тесту на фізичну здатність

Таблиця 10.2. Шкала прогностичної оцінки виживаності в дітей із ЛГ на тлі БЛД

Група маркерів	Маркери прогнозу	Сприятливий прогноз	Несприятливий прогноз
Клінічні	Синкопе	Немає	Є
	Клінічні ознаки правошлуночкової недостатності	Відсутні	Присутні
	Модифікований тест на фізичну здатність	Негативний	Позитивний
Д-ЕхоКГ	Mean-PAP > 35 мм рт.ст.	Відсутнє	Присутнє
	Діастолічний діаметр ПШ > 90-го перцентиля	Відсутній	Присутній
	Зниження mean-PAP ≤ 10 мм рт.ст. при проведенні вазодилатаційного тесту	Відсутнє	Присутнє

10.11. Лікування легеневої гіпертензії на тлі БЛД

Лікувальні заходи включають такі етапи:

1. Усунення гіпоксії.
2. Оптимізація параметрів респіраторної підтримки.
3. Визначення ВАП, її гемодинамічної значущості та лікування ВАП (*див. розділ 8.5*).
4. Підтримуюча медикаментозна терапія.
5. Специфічна медикаментозна терапія.

Усунення гіпоксії

Гіпоксія є одним із факторів спазму легеневих артерій. Навіть короточасна гіпоксія викликає спазм легеневих судин ≥ 2 годин. Тому при наявності легеневої гіпертензії для усунення подальшого спазму необхідно підтримувати $SpO_2 \geq 94\%$. При $SpO_2 < 94\%$, до-тація $O_2 > 15$ годин на день через маску або за допомогою НСРАР. Зазвичай у дітей із БЛД за допомогою киснетерапії вдається усунути легеневу гіпертензію. При незадовільному ефекті киснетерапії показана підтримуюча та специфічна медикаментозна терапія.

Оптимізація параметрів респіраторної підтримки

Часто ЛГ та перевантаження правих відділів серця виявляється в дітей, що знаходяться на ШВЛ, за рахунок постійного позитивного тиску при диханні. У недоношених дітей із початковою ригідністю легень високий РІР може підтримувати гіперінфляцію, зменшувати легеневу перфузію та серцевий викид, що призводить до зниження транспорту кисню PaO_2 . Затримка води в легенях значно виражена при збільшенні $PaCO_2$. Анатомічні особливості недоношених, зокрема ригідні легені та недорозвинені артеріоли, ще більше сприяють набряку. Важливо підтримувати оптимальні параметри вентиляції (*див. розділ 8.4*). Схожі гемодинамічні зміни може викликати автопозитивний тиск наприкінці видиху на тлі бронхоспазму в дитини, що не знаходиться на ШВЛ.

Специфічна медикаментозна терапія

Відповідно до резолюції педіатричної групи Світового симпозіуму з легеневої гіпертензії (2012), препаратами вибору щодо лікування ЛГ у дітей вважаються антагоністи ендотелінових рецепторів

(endothelin receptor antagonists — ERA), простаноїди й інгібітори фосфодієстерази-5 (phosphodiesterase type-5 inhibitors — PDE-5). Вони мають клас А доказовості та клас І ефективності (*Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2013*). Антагоністи ендотелінових рецепторів, простаноїди та інгібітори фосфодієстерази-5 сприяють онтогенезу легень за рахунок збільшення експресії VEGF, HIF-1 та NO в легеневих капілярах.

До призначення вазодилатаційної терапії проводять *гострий вазодилатаційний тест*. Зазвичай вазодилатаційні тести застосовують з метою визначення відповіді на гіпотензивну терапію при проведенні катетеризації правих відділів серця, що є інвазивною та небезпечною методикою. У дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, запропоноване проведення вазодилатаційного тесту під час Д-ЕхоКГ. Як вазодилатор рекомендують використовувати інгібітор PDE-5, простаноїди, ERA. При проведенні Д-ЕхоКГ визначається *systolic-PAP* та *mean-PAP* за будь-якою зазначеною вище методикою. Після цього дитина отримує, наприклад, силденафіл перорально одноразово в дозі 1 мг/кг. Повторне вимірювання тиску в легеневій артерії проводиться через 60 хвилин. Позитивною реакцією вважається зниження *mean-PAP* ≥ 10 мм рт.ст. при проведенні вазодилатаційного тесту.

Антагоністи ендотелінових рецепторів мають вазодилатаційний та антимиогенний ефекти. *Босентан* — перший пероральний антагоніст ендотелін-А- та ендотелін-В-рецепторів. Призначається в дозі 2–3 мг/кг/добу перорально, розділений на 2 прийоми. Можливе збільшення дози до 4 мг/кг/добу після 4 тижнів прийому при відсутності позитивного ефекту. *Амбрісентан* — останнє покоління ERA, селективний антагоніст ендотелін-А-рецепторів. Призначається в дозі 0,1 мг/кг/добу одноразово. Дозу можливо збільшити до 0,2 мг/кг/добу.

Інгібітори фосфодієстерази-5 (інгібітори PDE-5) — інгібітори циклічного гуанозин-3'-5'-монофосфату (цГМФ) фосфодієстерази 5-го типу, фармакологічний ефект яких пов'язаний із підвищенням внутрішньоклітинної концентрації цГМФ, релаксацією та зменшенням проліферації гладком'язових клітин судин. *Силденафіл* призначається в дозі 1–2 мг/кг/добу перорально, розділений на 3 прийоми. За неефективності терапії можна підвищити дозу до 3–8 мг/кг/добу. *Тадалафіл* призначається в дозі 0,5–1 мг/кг/добу один раз на день. Більшість побічних ефектів *інгібіторів PDE-5* пов'язана з вазодилатацією: головний біль, гіперемія, носова кро-

вотеча. *Простаноїди* переважно продукуються ендотеліальними клітинами і сприяють вазодилатації та протекції всіх судин. *Епопростенол* — препарат для внутрішньовенної інфузії, нестабільний, має період півжиття 3–5 хвилин, розпадається при кімнатній температурі ≥ 8 годин, тому його необхідно вводити постійною внутрішньовенною інфузією. Лікування епопростенолом ініціюють у дозі 2–4 нг/кг/хв з поступовим збільшенням дози до 20–40 нг/кг/хв, контролюючи побічні ефекти — головний біль, гіперемію, діарею. *Ілопрост* — синтетичний аналог простагліцину для внутрішньовенної інфузії, перорального прийому, інгаляцій. Перевагою інгаляційного призначення ілопросту вважається локальний вазодилатаційний ефект. Інгаляційно ілопрост призначається в дозі 2,5–5 нг на 1 інгаляцію, 6–8 разів на день. Внутрішньовенно ілопрост призначається в дозі 0,5–2 нг/кг/хв. Ефект перорального ілопросту поки що вивчено при ЛГ. *Трепростилін* — трициклічний аналог епопростенолу, що має властивості стабільності розчину при кімнатній температурі. При прийомі трепростиліну спостерігаються найліпша керована ЛГ і виживаність. Призначається трепростилін у дозі 1–2 нг/кг/хв з поступовим збільшенням дози до 40–80 нг/кг/хв. За рекомендаціями педіатричної групи Світового симпозіуму з ЛГ (2012), при прийомі специфічної терапії дотримуються алгоритму, і при неефективності пероральної та інгаляційної монотерапії треба комбінувати вазодилататори та вводити їх внутрішньовенно (рис. 10.4).

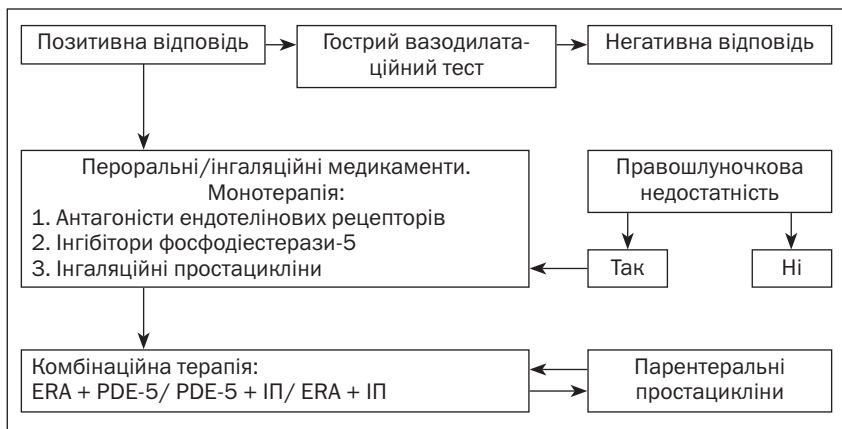


Рисунок 10.4. Алгоритм специфічного лікування ЛГ у дітей (Abman S.H., 2011)

Амінокислота аргінін (тівортін) резолюцією педіатричної групи Світового симпозиуму з легеневої гіпертензії (2012) не розглядається, водночас тривають дослідження щодо можливості її використання.

Тестові завдання

1. Укажіть особливості легеневих судин у фетальному періоді:

- A. Фетальна артеріальна стінка має величезну здатність до реплікації.
- B. Фетальні м'язові клітини й фібробласти демонструють більш виражену реплікацію на гіпоксію, ніж клітини дорослих.
- C. У фетальній судинній стінці вищі апоптоз і метаболізм матриксу.
- D. Більш виражена стимуляція фібрoneктину.
- E. Усі перераховані вище особливості.

2. Причинами легеневої гіпертензії в дітей, хворих на БЛД, залежно від характеру судинних змін вважаються:

- A. Порушення адаптації легеневих судин.
- B. Затримка внутрішньоутробного дозрівання судин легенів.
- C. Одночасне недорозвинення легенів і легеневих судин з підвищеною мускуляризацією артерій.
- D. Постійне позитивне дихання під час штучної вентиляції легень.
- E. Усі перераховані вище причини.

3. При визначенні ймовірності формування легеневої гіпертензії за клінічними ознаками виявлено постійне значне диспноє, периферичний ціаноз під час неспокою, тахікардію, що перевищувала норму на 50 %, акцент II тону над легеневою артерією під час аускультії. Підрахуйте суму балів згідно з алгоритмом. Визначте ймовірність формування легеневої гіпертензії в дитини, хворої на БЛД:

- A. Легенева гіпертензія ймовірна.
- B. Легенева гіпертензія малоімовірна.
- C. Легенева гіпертензія безумовна.
- D. У дитини немає легеневої гіпертензії.
- E. Недостатньо клінічних ознак для визначення ймовірності розвитку легеневої гіпертензії.

4. Згідно з якою методикою для визначення середнього тиску в легеневій артерії обраховується відношення часу прискорення потоку (АТ) у вихідному відділі правого шлуночка до часу викиду (ЕТ)?

A. Обраховується пікова швидкість потоку трикуспідальної регургітації.

B. Визначається тиск у правому передсерді через діаметр НПВ.

C. За тестом на фізичну здатність.

D. За A. Kitabatake.

E. За виміренням товщини стінки правого шлуночка.

5. Середній тиск у легеневій артерії (mean-PAP) за A. Kitabatake 47 мм рт.ст. Визначте систолічний тиск у легеневій артерії (systolic-PAP):

A. 73,8 мм рт.ст.

B. 68,8 мм рт.ст.

C. 56,3 мм рт.ст.

D. 43,4 мм рт.ст.

E. 39,8 мм рт.ст.

6. При проведенні Д-ЕхоКГ відношення АТ/ЕТ становило 0,29. Визначте середній тиск у легеневій артерії (mean-PAP) за A. Kitabatake:

A. 36,3 мм рт.ст.

B. 34,0 мм рт.ст.

C. 38,7 мм рт.ст.

D. 31,9 мм рт.ст.

E. 29,9 мм рт.ст.

7. При проведенні тесту на фізичну здатність дитини з легеневою гіпертензією на тлі БЛД тривалість годування 4 хвилини, SatO₂ 89–91 %. Визначте орієнтовний прогноз щодо виживаності та подальшу тактику спостереження:

A. Орієнтовно сприятливий прогноз. Спостереження проводиться згідно з планом.

B. Орієнтовно несприятливий прогноз. Дитина позачергово направляється для проведення біохімічного та Д-ЕхоКГ-обстеження.

C. Орієнтовно несприятливий прогноз. Спостереження проводиться згідно з планом.

D. Орієнтовно сприятливий прогноз. Дитина позачергово направляється для проведення біохімічного та Д-ЕхоКГ-обстеження.

E. Тільки за клінічними ознаками не можна прогнозувати виживаність пацієнта з ЛГ на тлі БЛД.



Хронічне легеневе серце, серцева недостатність у дітей, хворих на БЛД

Поняття «легеневе серце» включає в себе весь комплекс порушень гемодинаміки (у першу чергу вторинну легеневу гіпертензію), що розвивається внаслідок захворювань бронхолегеневого апарату, проявляється необоротними морфологічними змінами правого шлуночка з розвитком персистуючого порушення кровообігу. Залежно від стану компенсації (відсутності або наявності ознак недостатності кровообігу у великому колі) розрізняють компенсоване та декомпенсоване легеневе серце (*табл. 11.1*).

Таблиця 11.1. Класифікація легеневого серця

Перебіг	Компенсація	Генез	Клініка
1	2	3	4
Гостре легене- ве серце (розвиток про- тягом декількох годин, діб)	Декомпенсо- ване	Переважно васкулярний	Тромбоемболія легеневої ар- терії (тромб, емболія жирова, газова, пухлинна), вентильний пневмоторакс, пневмомеді- астинум
		Бронхолеге- невий	Приступ бронхіальної астми, обструктивний синдром, по- ширена пневмонія зі значним ціанозом
Підгостре леге- неве серце	Компенсоване	Васкуляр- ний	Повторні дрібні тромбоемболії (тромби, яйця паразитів, об- ломки еритроцитів при серпо- подібноклітинній анемії)
	Декомпенсо- ване по право- шлуночковим типом	Бронхолеге- невий	Повторні тяжкі приступи брон- хіальної астми, раковий лім- фангіт легень

Закінчення табл. 11.1

1	2	3	4
		Торакодіафрагмальний	Хронічна гіповентиляція центрального й периферичного походження (ботулізм, поліомієліт, міастенія)
Хронічне легеневе серце (розвиток протягом років)	Компенсоване	Васкулярний	Первинна легенева гіпертензія, артеріїти, повторні емболії, резекція легені
	Декомпенсоване по правопушечковому типу	Бронхолегеневий	Обструктивні процеси в бронхах (емфізема, астма, хронічні бронхіти, дифузний пневмосклероз з емфіземою) різноманітної етіології; рестриктивні процеси: фібрози, гранулематози; полікістоз легень
		Торакодіафрагмальний	Ураження хребта та грудної клітки з деформацією; плевральні шварти; ожиріння (синдром Піквіка)

Головні синдроми, що визначають якість і прогноз виживаності хворих із легеним серцем, — це легенева недостатність і недостатність кровообігу у великому колі.

Точну поширеність легеневого серця визначити тяжко через недостатній скринінг даного ускладнення серед дітей, хворих на БЛД.

11.1. Класифікація хронічного легеневого серця

На III з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (26–28 травня 2003 р.) прийнята робоча клінічна класифікація дихальних і гемодинамічних порушень при захворюваннях легень, що розроблена робочою групою Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України. Згідно з цією класифікацією, легенева недостатність — це нездатність легень забезпечити нормальний газовий склад артеріальної крові в стані спокою та/або при помірному фізичному навантаженні.

За патогенетичними механізмами хронічне легеневе серце обумовлене:

1) обструкцією дихальних шляхів (бронхоспазм, порушення дренажу мокротиння, запальний набряк слизової оболонки бронхів, експіраторний стеноз та ін.);

2) рестрикцією альвеол (запальна інфільтрація, інтерстиційний набряк, пневмосклероз, плеврит, пневмоторакс та ін.);

3) дифузними розладами при потовщенні альвеолокапілярної мембрани (інтерстиційний набряк, колагенози, силікоз та ін.);

4) порушенням легеневого кровообігу (редукція судинного русла при первинній легеневій гіпертензії, мікроемболії, капіляротоксикоз та ін.);

5) скороченням легеневої функціонуючої тканини (пневмонія, туберкульоз, резекція легень, ателектаз, кистозні та інші ураження).

Серцеву недостатність при хронічному легеневому серці розподіляють на три ступені тяжкості:

I ступінь: хворий відмічає появу задишки при звичайному фізичному навантаженні (рівень індивідуальний і залежить від фізичного стану);

II ступінь: задишка з'являється при незначному фізичному навантаженні;

III ступінь: задишка турбує в стані спокою.

Ехокардіографічні критерії діагностики варіанта й ступеня тяжкості серцевої недостатності в дітей раннього віку, що запропоновані Г.С. Сенаторовою, І.М. Галдіною у 2004 році, подано в табл. 11.2.

Таблиця 11.2. Ехокардіографічні критерії діагностики варіанта та ступеня тяжкості серцевої недостатності в дітей раннього віку (Сенаторова Г.С., Галдіна І.М., 2004)

Ступінь тяжкості	Систолічний варіант (ФВ ≤ 60 %)			Діастолічний варіант (ФВ > 60 %)	
	ФВ, %	ΔS, %	Vcf, c-1	VE/VA	IVRT, відсоток від норми
I	41–60	16–30	0,75–1,15	1–2, м.б < 1	> 120
II	25–40	7–15	0,35–0,74	< 1	50–70
II	< 25	< 7	< 0,35	> 2	< 50

11.2. Патогенез формування хронічного легеневого серця

Патогенез розвитку хронічного легеневого серця складний, включає в себе комплекс анатомічних і функціональних факторів, що призводять до гіпертрофії правого шлуночка, а після цього — до правошлункової недостатності.

Функціональні механізми

Розвиток рефлексу Савицького — Ейлера — Лільєстранда

У хворих на бронхолегеневу дисплазію синдром бронхіальної обструкції призводить до вазоконстрикції дрібних гілок легеневої артерії, прекапілярів (рефлекс Савицького — Ейлера — Лільєстранда). Цей рефлекс розвивається у відповідь на альвеолярну гіпоксію при гіповентиляції центрального, бронхопульмонального чи торакодифрагмального походження. У нормі в здорових людей вентильється не більше 1/5 альвеол, інші знаходяться в стані фізіологічного ателектазу, що супроводжується рефлекторним скороченням артеріол і припиненням перфузії крові в цих зонах, що запобігає проникненню неоксигенованої крові у велике коло кровообігу. При наявності альвеолярної гіповентиляції рефлекс стає патологічним, спазм більшості артеріол і прекапілярів призводить до підвищення опору крові та тиску в малому колі кровообігу, підвищення тиску в легеневій артерії.

Збільшення хвилинного об'єму крові

Зниження напруги кисню в крові викликає подразнення хеморецепторів аортокаротидної зони, у результаті чого збільшується хвилинний об'єм крові. Проходження збільшеного об'єму крові через звужені легеневі артеріоли призводить до подальшого збільшення легеневої гіпертензії. На початковому етапі формування легеневого серця збільшення хвилинного об'єму крові має компенсаторний характер, оскільки сприяє зменшенню гіпоксемії.

Вплив біологічно активних речовин, що звужують судини

При гіпоксії в тканинах, у тому числі легеневій, виділяється ряд біологічно активних речовин (гістамін, серотонін, молочна кислота та інші), що викликають спазм легневих артерій і сприяють підвищенню тиску в легеневій артерії. Метаболічний ацидоз також

сприяє судинному спазму. Ендотелієм судин підвищується продукція ендотеліну та тромбоксану.

Недостатня активність вазодилатуючих речовин

Доведена недостатність ендотеліального розслаблюючого фактора (оксиду азоту) і простагліцину. Обидва фактори продукуються ендотелієм, розширюють судини та зменшують агрегацію тромбоцитів. При дефіциті цих факторів збільшується активність судинозвужуючих речовин.

Підвищення внутрішньогрудного тиску та тиску в бронхах

Для загострення класичної форми бронхолегеневої дисплазії та БЛД доношених (рідше — при новій формі БЛД) характерний обструктивний синдром, при якому значно підвищується внутрішньогрудний тиск, що призводить до стиснення капілярів альвеол і сприяє підвищенню тиску в легеневій артерії, розвитку бронхопультмональних анастомозів, розширенню бронхіальних судин і розкриттю артеріовенозних шунтів.

Підвищення в'язкості крові

У розвитку легеневої гіпертензії має значення підвищення агрегації тромбоцитів, формування мікроагрегатів у системі мікроциркуляції, що сприяє підвищенню тиску в дрібних розгалуженнях *a.pulmonalis*. Підвищення в'язкості крові, схильність до гіперкоагуляції обумовлені еритроцитозом (унаслідок гіпоксії), підвищеною продукцією тромбоксану тромбоцитами.

Часті загострення бронхолегеневої дисплазії

Загострення БЛД викликають погіршення легеневої вентиляції, гіпоксеію, підвищення тиску в легеневій артерії та інтоксикацію, що несприятливо впливає на стан міокарда та сприяє розвитку міокардіодистрофії.

Анатомічний механізм

Анатомічна редукція судинного русла легеневої артерії виникає в результаті атрофії альвеолярних стінок, розриву їх із тромбуванням й облітерацією частини недорозвинених артеріол і капілярів. Редукція судинного русла на тлі гальмованого ангіогенезу сприяє легеневій гіпертензії. Поява клінічних ознак хронічного легеневого серця виникає при редукції загальної площі легеневих капілярів на

5–10 %, скорочення її на 15–20 % призводить до значної гіпертрофії правого шлуночка; зменшення поверхні легених капілярів, як і альвеол, більше ніж на 30 % декомпенсує хронічне легеневе серце.

Під впливом указаних вище патогенетичних факторів виникають гіпертрофія та дилатація правих відділів серця з розвитком прогресуючої недостатності кровообігу. Установлено, що для дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, характерні псевдонормальний тип діатонічної дисфункції ($p < 0,01$) та порушення релаксації не тільки правого, а й лівого шлуночка ($p < 0,01$). Вікова динаміка псевдонормального типу діатонічної дисфункції характеризується стабільною вагою до 2 років життя зі зниженням частоти виявлення псевдонормального типу до 3 років життя (*Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Бойченко А.Д., 2013*).

Патоморфологічні ознаки формування хронічного легеневого серця:

— розширення діаметра стовбура легеневої артерії та її великих гілок;

— гіпертрофія м'язового шару стінки легеневої артерії;

— гіпертрофія та дилатація правих відділів серця.

11.3. Клінічні ознаки хронічного легеневого серця у дитини із БЛД

1. Синдром дихальної недостатності

Найголовнішим симптомом є задишка при фізичному навантаженні. При значній легеневій гіпертензії диспноє може бути й у спокої. Характерною особливістю задишки при фізичному навантаженні в дітей після року вважається відсутність ортопноє і зменшення її при використанні бронхолітиків та інгаляцій кисню. Грудні діти під час задишки в горизонтальному положенні занепокоєні та заспокоюються при положенні на животі чи вертикально.

Часто спостерігається тривалий кашель, що може закінчуватися кашльовою непритомністю (кашльове підвищення внутрішньогрудного тиску знижує венозне повернення до серця та призводить до зниження серцевого викиду).

Ціаноз починає визначатися при зниженні насичення крові киснем менше за 85–90 % (*Сенаторова Г.С., 2011*). Причиною ціанозу при легеновому серці може бути й скид крові через відкрите овальне вікно, а також шунтування через артеріовенозні анастомо-

зи. Ціаноз часто дифузний, посилений на кінчиках пальців, носі та мочках вух.

Характерні слабкість, тахікардія. Іноді може спостерігатися біль у серцевій ділянці (дитина стає різко занепокоєна). Кардіалгії обумовлені гіпоксією, рефлекторним звуженням коронарних артерій (пульмональний рефлекс), зменшенням наповнення коронарних артерій при збільшенні кінцево-діастолічного тиску в порожнині правого шлуночка. Можуть спостерігатися болі в ногах і руках, що пов'язано з порушенням іннервації периферичних судин, які мають підвищену чутливість до симпатичного впливу й катехоламінів.

Розвиток легеневого серця — це динамічний процес, що стає клінічно значущим тільки на пізніх стадіях захворювання. Легеневе серце розвивається за тривалий період часу у відповідь на прогресуюче підвищення резистентності легеневих судин. Спочатку розвивається гіпертензія напруження (прихована гіпертензія), що виявляється за допомогою фізичного навантаження, потім — гіпертензія спокою. Розвиток правощлуночкової недостатності обумовлений впливом двох факторів: перевантаженням правого шлуночка та ураженням міокарда (до дистрофії та некротичних змін) під впливом гіпоксії та інтоксикації мікробними вірусними токсинами та продуктами запалення. Іноді серцева недостатність розвивається, минаючи фазу гіпертрофії правого шлуночка у зв'язку з ранніми дистрофічними змінами міокарда, викликаними інфекцією, інтоксикацією та гіпоксією. Для даної форми легеневого серця характерне раннє зниження скоротливої функції міокарда. У прискоренні проявів правощлуночкової недостатності велике значення мають загострення інфекційного процесу та неадекватне фізичне навантаження.

2. Клініка гіпертрофії правого шлуночка:

- розширення правої межі серця;
- зсув лівої межі серця назовні від середньоключичної лінії (за рахунок зсуву розширеним правим шлуночком);
- наявність серцевого поштовху (пульсації) уздовж лівої межі серця;
- пульсація в епігастральній ділянці;
- поява систолічного шуму в зоні мечоподібного відростка, що посилюється при вдиху (симптом Рівєро-Корвалло) — ознака відносної недостатності тристулкового клапана, що розвивається при збільшенні правого шлуночка.

3. Клінічні ознаки легеневої гіпертензії (див. розділ 10).**4. Клінічні ознаки декомпенсованого легеневого серця:**

— ортопноє, ціаноз, набухання шийних вен, що не зменшується на вдиху;

— збільшення печінки. Печінка при легеневому серці збільшується пропорційно ступеню правошлуночкової недостатності. При емфіземі легень може спостерігатися зсув печінки донизу у зв'язку з низьким положенням діафрагми;

— симптом Пleshа, гепатоюгулярний рефлюкс (натиснення на збільшену болісну печінку викликає набухання шийних вен);

— при тяжкій серцевій недостатності можливий розвиток набряків, асцитів, гідротораксу.

11.4. Програма обстеження дитини, хворої на БЛД, з метою виявлення хронічного легеневого серця

1. Клінічний аналіз крові, коагулограма (характерний еритроцитоз, знижена ШОЕ, схильність до гіперкоагуляції).

2. Біохімічне дослідження крові: кислотно-лужний стан крові, загальний білок, гострофазові показники.

3. Рентгенографія органів грудної клітки — виявляються специфічні для основного захворювання зміни бронхосудинного рисунка. Для хронічного легеневого серця характерні: вибухання дуги легеневої артерії; легеневий рисунок збіднений по периферії; правий атріовазальний кут підведений; найбільша випуклість тіні правого шлуночка прилягає до діафрагми.

4. Електрокардіографія.

До діагностичних ознак легеневого серця відносять:

— класичні ознаки у V_1 (домінуючий зубець R або R' з інверсією зубця T);

— поєднання з ймовірними критеріями (P-pulmonale у відведеннях II, III, aVF; відхилення електричної осі серця вправо більше за 110° ; співвідношення $R/S V_6 \leq 1$; rRS в правих грудних відведеннях; блокада правої ніжки пучка Гіса);

— постійна гіпоксія та вплив інфекції призводять до дифузних змін міокарда у вигляді зниження амплітуди зубців комплексу

QRS і зсуву сегмента ST-T, переважно в правих грудних відведеннях.

5. Ехокардіографія та доплер-ехокардіографія дозволяють визначити збільшення розмірів порожнини й гіпертрофію міокарда правого шлуночка, стовщення та парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки, розширення легеневого стовбура. За допомогою доплер-ехокардіографії визначають легеневий артеріальний тиск, величину трикуспідальної регургітації.

Ознаки формування хронічного легеневого серця:

— Збільшення товщини стінки правого шлуночка. Стінка правого шлуночка вимірюється методом Д-ЕхоКГ і зіставляється з нормативними значеннями залежно від маси. Потовщення стінки визначається при товщині стінки ПШ більше 90-го перцентиля (додаток 14).

— Збільшення кінцево-діастолічного діаметра правого шлуночка. Діаметр правого шлуночка вимірюється методом Д-ЕхоКГ і зіставляється з нормативними значеннями залежно від маси. Розширення порожнини ПШ визначається при товщині більше 90-го перцентиля (додаток 13).

— Ехокардіографічні ознаки легеневої гіпертензії (див. розділ 10.8).

Компенсоване легеневе серце — це гіпертрофія правого шлуночка без його недостатності. Фізикальні прояви гіпертрофії правого шлуночка серця мінімальні. Можливості ЕКГ у діагностиці нерізко вираженої гіпертрофії суттєво обмежені. Потовщення стінки правого шлуночка у хворих на БЛД повинно розглядатися як нормальне явище. Нездатність міокарда до розвитку гіпертрофії в умовах гіперфункції серця поєднана зі швидким прогресуванням серцевої недостатності. Діагностика гіпертрофії ПШ дозволяє констатувати діагноз компенсованого легеневого серця без будь-яких змін у тактиці ведення хворих.

6. Томографія — допомагає диференційовано оцінити стан легених вен та артерій. При легеновому серці звичайно відмічається збільшення ширини міжчасткової частини правої легеневої артерії.

7. Перфузійна скінтиграфія легень з альбуміном, міченим ^{99m}Tc, при легеновому серці виявляє певну закономірність: чим вище легеневий тиск, тим інтенсивніше включення мітки у верхніх відділах легень.

8. Катетеризація правих відділів серця.

11.5. Лікування хронічного легеневого серця

Програма лікування хронічного легеневого серця:

1. Лікування бронхолегеневої дисплазії (див. розділ 9.5).
 2. Корекція дієтотерапії. Дієтотерапія повинна забезпечувати енергетичні потреби організму, у відносно невеликому об'ємі харчування. Доцільно використовувати часті годування невеликими порціями, адаптовані суміші з підвищеною калорійністю (135–165 ккал/кг/добу). Іноді годують через назогастральний зонд.
 3. Лікування легеневої гіпертензії повинно бути розпочато рано, у період формування легеневої гіпертензії (див. розділ 10.12).
 4. Діуретики (див. розділ 8.4.8).
 5. Антиагреганти — *при наявності гемореологічних порушень.*
*Дипіридамо*л у дозі 2–4 мг/кг/добу, розподілений на 3–4 прийоми.
Ацетилсаліцилова кислота у дозі 1 мг/кг/добу, розподілений на 2 прийоми.
Гепарин у дозі 100 Од/кг/добу, розподілений на 6 прийомів.
- Рекомендована терапія малими дозами гепарину, що знижує частоту тромбоемболічних ускладнень, зв'язує більшу частину серотоніну, покращує вентиляційно-перфузійні співвідношення в легенях. Гепарин має фібринолітичні, муколітичні, діуретичні, антигіпоксичні, антиальдостеронові ефекти. Тривалість лікування становить не менше 3–4 тижнів зі зменшенням дози до відміни препарату.
6. Трансплантація комплексу «легені — серце» або дубль-легенева трансплантація проводиться дітям із серцевою недостатністю ІІБ–ІІІ ступенів при неефективності специфічної терапії.

Реабілітаційні заходи на амбулаторному етапі

Від правильної та своєчасної реабілітації пацієнтів із бронхолегеневою дисплазією залежить здатність до розвитку дитини в подальшому.

Реабілітаційні заходи включають у себе:

- медичну реабілітацію;
- психологічно-педагогічну реабілітацію;
- фізичну та соціально-побутову реабілітацію;
- засоби пересування;
- спеціальні засоби для догляду;
- вироби медичного призначення (кисневий концентратор, аспіратор мокротиння, компресорний інгалятор (небулайзер), трахеостомічні канюлі, катетери для аспірації слизу).

Згідно з Наказом про затвердження форм індивідуальної програми реабілітації інваліда, дитини-інваліда та порядку їх складання № 623 від 08.10.2007 р. кафедрую педіатрії № 1 і неонатології ХНМУ та КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харкова розроблено перелік реабілітаційних заходів для дітей із бронхолегеневою дисплазією (*табл. 12.1*).

На сьогодні в Україні розглядається питання щодо включення БЛД до переліку захворювань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей інвалідів із БЛД.

За рекомендаціями РРС (2010) дитина має право на одержання допомоги за такими критеріями:

- при SpO_2 без киснетерапії 75–89 %;
- та/або PaO_2 40–59 мм рт.ст.;
- та/або $\text{mean-PAP} > 35$ мм рт.ст.

Таблиця 12.1. Реабілітаційні заходи при БЛД на амбулаторному етапі

Види та форми реабілітаційних заходів	Рекомендації ЛКК			Коригування реабілітаційних заходів	Відмітки про виконання
	Обсяг	Терміни проведення	Місце проведення		
1	2	3	4	5	6
І. Послуги					
1. Медична реабілітація					
Відновна терапія	Базисна терапія БЛД	До досягнення ремісії БЛД	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Лікування загострення БЛД	На термін лікування загострення БЛД	Спеціалізований пульмонологічний стаціонар		
Профілактичні заходи	Протулянки на свіжому повітрі 3–4 години на добу	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Запобігання контакту з дітьми, які переносять гострі респіраторні захворювання	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Проведення додаткової вакцинації проти пневмокока, грипу, введення павалізумабу	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Дієта з підвищенням вмістом білка (3,5 г/кг/добу) (за відсутності протипоказань із боку інших систем), калорійністю 135 ккал/кг/добу	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
Реконструктивна хірургія	Лікування супутньої патології	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	За наявності вроджених вад органів і систем	Постійно	Спеціалізовані хірургічні стаціонари		

Продовження табл. 12.1

1	2	3	4	5	6
Медичне спостереження	Моніторинг фізичного розвитку, SpO ₂ (під час сну, занепокоєння, годування), частоти дихання, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску	Щоденно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, спеціалізований пульмонологічний стаціонар		
	Огляд лікарем загальної практики, лікарем сімейної медицини, дільничним педіатром	Не рідше ніж 1 раз на місяць	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Отоларинголог	1 раз на 3 місяці	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, лікарі-спеціалісти, спеціалізовані центри		
	Пульмонолог				
	Окуліст				
	Сурдолог				
	Кардіолог				
	Невролог				
	Гастроентеролог	1 раз на 6 місяців			
	Стоматолог				
	Клінічний аналіз крові та сечі	1 раз на 1 місяць	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини		
	Клінічний аналіз мокротиння				
	Бактеріологічний аналіз мокротиння				
	Імунологічне дослідження + IgE	1 раз на 6 місяців	Пульмонологічний центр		
	Д-ЕхоКГ із вимірюванням параметрів правих камер	1 раз на 3 місяці			
	ЕКГ/УЗД ОБП				
	Рентгенографія ОГК				
	ВРКТ легенів	На 1-му році життя			

Продовження табл. 12.1

1	2	3	4	5	6
	2. Психологічно-педагогічна реабілітація				
Консультавання	Сімейний психолог	1 раз на 3 місяці	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, консультант-психотерапевт, спеціалізовані реабілітаційні центри, соціальний працівник		
Психологічно-педагогічна діагностика	Оцінка здатності до самообслуговування, самостійного пересування, навчання, спілкування		Районний відділ науки й освіти, спеціалізовані реабілітаційні центри		
Психологічно-педагогічний патронаж	Оцінка якості життя з урахуванням індивідуальних можливостей				
Психологічна та педагогічна корекція	Моніторування особистих можливостей				
Освітні послуги: індивідуальна форма навчання	Навчання спілкування, координації моторики				
	3. Фізична реабілітація				
Консультавання	Лікар-пульмонолог + невролог + лікар ЛФК для визначення обсягу фізіотерапевтичного втручання	1 раз на 6 місяців	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, консультант-невролог, фізіотерапевт, пульмонолог, спеціалізовані реабілітаційні центри		
Ерготерапія					
Кінезотерапія					
Лікувальний масаж					
Лікувальна фізкультура					

Продовження табл. 12.1

1	2	3	4	5	6
4. Соціальна та побутова реабілітація					
Навчання основних соціальних навичок	Організація режиму дня	Постійно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, соціальний працівник		
Соціально-побутовий патронаж	Контроль ефективності самообслуговування				
Пристосування меблів, устаткування обладнання для адаптації житлових приміщень	Забезпечити дитину медичним ліжком	1 раз на 3 роки			
II. Технічні й інші засоби реабілітації					
1. Засоби пересування					
Ходунки	Забезпечити дитину ходунками				
2. Спеціальні засоби для догляду					
Одноразові підгузки, пелюшки, серветки	Забезпечити для щоденного використання підгузками, пелюшками, серветками	Щоденно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, соціальний працівник		
Катетери для аспірації слизу	Забезпечити для щоденного використання катетером для аспірації слизу (розмір від № 6 до № 8)	Щоденно	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, соціальний працівник		
Ортопедичне взуття	Забезпечити ортопедичним взуттям	З 1-го року, кожні 6 місяців	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, соціальний працівник		

Закінчення табл. 12.1

1	2	3	4	5	6
III. Вироби медичного призначення					
Кисневий концентратор	Відсоток генерованого кисню — 75–95 %, потік 1–3 л/хв	1 раз на 3 роки	Дитяча поліклініка, амбулаторія сімейної медицини, соціальний працівник		
Аспіратор мокрот	Максимально можливий від'ємний тиск > 0,075 МПа				
Компресорний інгалятор (небулайзер)	Розмір мікрочастинок 5 мкн, вологість 10–95 %				
Трахеостомічні канюлі	Трахеостома (силікована, металічна, пластикова)	1 раз на 3 місяці			
Апаратура для забезпечення кашльового менеджменту	Автоматичний кашльовий асистент з можливістю внутрішньолегеневої перкусії	1 раз на 3 роки			
Високочастотна вентиляція легень	Апарат штучної неінвазивної вентиляції				

Подорожі літаком із дитиною, яка хворіє на БЛД

Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (рівень доказовості В) недоношеним дітям перельоти не рекомендовані протягом 6 місяців коригованого віку у зв'язку зі значним ризиком апное. Для дітей, які перебували на постійній киснетерапії, якщо переліт необхідний, киснетерапія проводиться в бодикамері. Перед перельотом інформують клініку, де спостерігається дитина, для швидкого контакту під час змін у стані пацієнта. Діти, які отримують кисень, розташовуються в бодикамері з одним із батьків (бажано з лікарем), при цьому монітується SpO_2 ($\text{SpO}_2 > 92\%$). Корекція SpO_2 проводиться шляхом збільшення потоку кисню з 0,5 л/хв до 3 л/хв. Рекомендовано під час перельоту повітря в бодикамері розводити азотом до 15 % вмісту кисню. Усім дітям із легеневою гіпертензією на тлі БЛД необхідно уникати висоти > 1500 метрів над рівнем моря без кисневої підтримки.

Клінічні спостереження

Клінічне спостереження 1

Дитина С., 95 діб життя (рис. 14.1), була переведена до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з Регіонального перинатального центру в тяжкому стані із проявами дихальної недостатності III ступеня.

З анамнезу життя та захворювання відомо, що дитина народилася від 4-ї вагітності (1-ша та 2-га вагітності — здорові діти 12 і 14 років; 3-тя вагітність — медичний аборт за бажанням матері). Пологи 3-ті в терміні гестації 26 тижнів шляхом кесаревого розтину (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти). За шкалою Апгар дитина оцінена в 3 бали на 1-й хвилині, в 3 бали — на 5-й хвилині. Маса тіла при народженні — 640 г. Довжина тіла — 31 см, окружність голови — 31 см, окружність грудної клітки — 19 см. Проводилася первинна реанімація, вводився сурфактант куросурф. Штучна вентиляція легень — протягом усього життя. Спроби перевести дитину на підтримуючі режими дихання безрезультатні. З народження перебувала у відділенні інтенсивної терапії перинатального центру з діагнозом «перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, тяжкий перебіг, синдром пригнічення центральної нервової системи, перивентрикулярна лейкомаляція в стадії створення кіст. Бронхолегенева дисплазія, нова форма, тяжкий перебіг. Легенева гіпертензія II ступеня. Вторинна двобічна пневмонія. Анемія недоношених. Відкрите овальне вікно. Термін гестації — 26 тижнів».

При об'єктивному огляді під час надходження до відділення анестезіології та інтенсивної терапії обласної дитячої клінічної лікарні стан тяжкий, обумовлений неврологічними порушеннями, дихальною недостатністю III ступеня. Маса тіла — 2920 г, довжина тіла — 47 см. Окружність голови — 38 см, окружність грудної клітки — 34 см. Сатурація кисню під час штучної вентиляції ле-



Рисунок 14.1. Дитина С., 95 діб.
Діагноз: БЛД, нова форма, тяжкий ступінь, період загострення.
ДН III ст. Легенева гіпертензія.
Примусова штучна вентиляція через трахеостому

гень — 90–97 %. Без підтримки O_2 — 68 %. Дихання за допомогою примусової штучної вентиляції. Частота серцевих скорочень — 158 на хвилину. Артеріальний тиск — 80/40 мм рт.ст. Грудна клітка уплощена в передньозадньому напрямку, втягнення нижніх відділів під час дихання. Перкуторно — притуплення у нижніх відділах і паравертебрально. Аускультативно — дихання послаблене, дрібнопухирчасті вологі хрипи, крепітація з обох

боків грудної клітки. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, роздутий. Печінка на 3 см нижче від краю реберної дуги. Селезінка на 2 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення жовті. Діурез достатній.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 98 г/л, еритроцити — $3,0 \cdot 10^{12}/л$, кольоровий показник — 0,8, ретикулоцити — 12 %, тромбоцити — $133 \cdot 10^9/л$, лейкоцити — $11 \cdot 10^9/л$, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні нейтрофіли — 1 %, сегментоядерні нейтрофіли — 46 %, лімфоцити — 39 %, моноцити — 12 %, швидкість осідання еритроцитів — 14 мм/год. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $8,6 \cdot 10^6/мл$, лейкоцити були розташовані густо на все поле зору, епітелій бронхів 2–4 у полі зору, альвеолярний епітелій 5–10 у полі зору, нейтрофіли — $6,78 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,02 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: *Pseudomonas aeruginosa* — $1 \cdot 10^5/мл$, *Klebsiella pneumoniae* — $5 \cdot 10^6/мл$, *Staphylococcus aureus* — $\times 10^6/мл$.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки виявлено «матове скло» над усією поверхнею легень, грубі стрічкоподібні тяжі в базальних відділах, гіперпневматоз 18,5, ділянки інфільтрації в нижніх частках правої та лівої легені.

Дитині проведена електрокардіографія. Висновок: ритм синусовий, тахікардія, гіпертрофія правого передсердя та правого шлуночка, порушення реполяризації.

Допплер-ехокардіографія. Висновок: значна дилатація правих камер. Значна асинергія скорочень. Відкрите овальне вікно 3 мм. Середній тиск у легеневій артерії 37 мм рт.ст. Скорочувальна функція задовільна. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

На основі анамнестичних і клініко-параклінічних даних згідно із класифікацією дитині установлений **діагноз:** бронхолегенева дисплазія, нова форма, тяжкий ступінь, період загострення (вторинна двобічна вогнищева пневмонія). Ускладнення: дихальна недостатність III ступеня, легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 37 мм рт.ст.), легеневе серце, СН 0—I ст. Відкрите овальне вікно.

Дитина отримувала терапію згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування БЛД. Однак хвороба мала прогресивний перебіг. Дитина померла на 109-ту добу життя. Причина смерті: серцево-легенева недостатність.

Клінічне спостереження 2

Дитина К., 1 рік і 5 місяців (12.02.2008) (рис. 14.2).

Надійшла до приймального відділення обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на задишку, занепокоєння, періодичний ціаноз шкіри та слизової оболонки, апное до 1 хвилини.

З анамнезу життя та захворювання: дитина від 2-й вагітності, що перебігала на тлі загрози зриву протягом усієї вагітності (1-ша вагітність — медичний аборт за бажанням матері). 1-ші пологи в термін гестації 24 тижні. Маса тіла при народженні 920 г. Штучна вентиляція легень із «жорсткими» параметрами з народження до 150 діб життя. Киснезалежна до 8 місяців життя. Куросурф не вводився.

При огляді стан дитини середньотяжкий, обумовлений



Рисунок 14.2. Дитина К., 1 рік 5 місяців. **Діагноз:** бронхолегенева дисплазія, класична форма, тяжкий ступінь, період загострення. **Ускладнення:** дихальна недостатність II ступеня, гостра дихальна недостатність на тлі хронічної, легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 47 мм рт.ст.)

дихальною недостатністю. Акроціаноз. Формування пальців за типом «барабаних паличок», «годинникових скелець». Ціаноз слизових. Експираторна задишка з втягуванням нижніх відділів грудної клітки. Маса тіла — 6400 г, довжина тіла — 56 см, окружність голови — 40 см. SpO_2 90 % — без киснетерапії, під час занепокоєння визначалось падіння SpO_2 до 86 %, проводилася киснетерапія. Грудна клітка наближалася до барабанної форми. Частота дихання — 54 за хвилину. Перкуторно — коробковий звук. Аускультативно — дихання жорстке, видих різко подовжений, крепітація з обох боків, переважно в нижніх відділах грудної клітки. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення 1 раз, кашкоподібні, жовті.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 166 г/л, еритроцити — $5,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, кольоровий показник — 0,88, ретикулоцити — 6 %, тромбоцити — $206 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити — $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні нейтрофіли — 1 %, сегментоядерні нейтрофіли — 40 %, лімфоцити — 53 %, моноцити — 4 %, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $9,8 \cdot 10^6/\text{мл}$, лейкоцити були розташовані на 1/2 поля зору, епітелій бронхів — 2–4 у полі зору, альвеолярний епітелій — 10 у полі зору, нейтрофіли — $6,9 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $2,9 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: *Staphylococcus aureus* — $\times 10^5/\text{мл}$, *Pseudomonas aeruginosa* — $10^5/\text{мл}$, гриби роду *Candida* — $10^4/\text{мл}$.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки збіднення легеневого рисунка на периферії, численні грубі лінійні транспульмональні тяжі до 80 % легеневої поверхні, «матове скло» над усією поверхнею легень, гіперпневматоз 18,5.

Дитині проведена електрокардіографія. Висновок: ритм синусовий, тахікардія, гіпертрофія правого передсердя та правого шлуночка, порушення реполяризації.

Допплер-ехокардіографія. Висновок: значна дилатація правих камер. Значна асинергія скорочень. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка за псевдонормальним типом. Легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 47 мм рт.ст.).

Діагноз: бронхолегенева дисплазія, класична форма, тяжкий ступінь, період загострення (обструктивний бронхіт). Усклад-

нення: дихальна недостатність II ступеня, легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 47 мм рт.ст., легеневе серце СН ІІА.

Хвороба мала прогресивний перебіг. Дитина померла у віці 1 року і 6 місяців. Причина смерті: серцево-легенева недостатність.

Клінічне спостереження 3

Дитина М., 3 роки (рис. 14.3).

Батьки дитини звернулися для чергового її обстеження в центр діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії.

З анамнезу життя та захворювання: дитина від 1-ї вагітності (вагітність за допомогою екстракорпорального запліднення), що перебігала на тлі загрози зриву протягом усієї вагітності. 1-ші пологи в термін гестації 27 тижнів. Маса тіла при народженні — 825 г. Штучна вентиляція легень — із народження до 49-ї доби життя. Киснезалежна 69 діб життя. Уводився куросурф — 2 дози.

Під час огляду дитини в 6 місяців її стан ближче до задовільного. Шкіра бліда. Слизові рожеві. Маса тіла — 6100 г, довжина тіла — 56 см. SpO₂ 96 % — без киснотерапії. Грудна клітка циліндрична. Частота дихання — 34 на хвилину. Перкуторно — легене-



Рисунок 14.3. Дитина М.: А. 6 місяців. Діагноз: бронхолегенева дисплазія, нова форма, легкий ступінь, період ремісії. Ускладнення: легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 30 мм рт.ст.). Б. 3 роки. Діагноз: хронічний бронхіт, період ремісії (бронхолегенева дисплазія в анамнезі)

вий звук. Аускультативно — дихання жорстке. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 1,5 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення 1 раз, кашкоподібні.

При спостереженні періоди загострення БЛД у дитини реєструвалися до 4 разів на рік. Спостерігалися напади задишки, відхаркування серозно-гнійного мокротиння в періоді захворювання.

Під час огляду у віці 3 років стан дитини задовільний. Маса тіла — 12 100 г, довжина тіла — 96 см. Шкіра бліда. Слизові рожеві, SpO_2 96 % — без киснетерапії. Грудна клітка циліндрична. Частота дихання — 24 на хвилину. Перкуторно — легеневий звук. Аускультативно — дихання жорстке, поодинокі різнокаліберні вологі хрипи. Межі відносної серцевої тупості: права — права стернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — до середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Випорожнення 1 раз, кашкоподібні.

Клінічний аналіз мокротиння: цироз — $5,4 \cdot 10^6$ /мл, лейкоцити були розташовані на 1/4 поля зору, епітелій бронхів — 2–4 у полі зору, альвеолярний епітелій — 1–3 у полі зору, нейтрофіли — $3,7 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,5 \cdot 10^6$ у полі зору. *Бактеріальне дослідження мокротиння:* *Staphylococcus viridans* — $\times 10^5$ /мл.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки лінійні транспульмональні тяжі — до 30 % легеневої тканини, ділянки «матового скла», гіперпневматоз 14,5.

Дитині проведена *електрокардіографія*. Висновок: ритм синусовий, порушення реполяризації.

Допплер-ехокардіографія. Висновок: діастолічна дисфункція лівого шлуночка за псевдонормальним типом.

Діагноз: хронічний бронхіт, період ремісії (бронхолегенева дисплазія в анамнезі).

Клінічне спостереження 4

Дитина Б., 25 діб (рис. 14.4).

З анамнезу життя й захворювання: дитина від 3-ї вагітності (1-ша вагітність — хлопчик 6 років, який народився в термін гестації 31 тиждень, 2-га — дівчинка, народжена в термін гестації 26 тижнів, померла у віці 10 діб). Вагітність перебігала на тлі загрози зриву. Перед пологами матір отримувала гормональні препарати для

профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. Пологи 2-гі у термін гестації 26 тижнів. Маса тіла при народженні — 615 г. Протягом 19 діб штучна вентиляція легень із щадними параметрами, у тому числі високочастотна вентиляція, NCPAP — 2 доби. Киснезалежна з 21-ї доби до моменту огляду. Уводився інтратрахеально куросурф — 2 дози. Оперативне втручання із приводу гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки на 7-му добу після народження, лазерокорекція ретинопатії — на 3-тю добу.



Рисунок 14.4. Дитина Б., 25 діб., етап формування БЛД. Дитина киснезалежна, проводиться відлучення від киснетерапії

При огляді стан дитини середньотяжкий, обумовлений дихальною недостатністю. Помірний акроціаноз. Експіраторна задишка із втягуванням нижніх відділів грудної клітки. Маса тіла — 1970 г, довжина тіла — 40 см, окружність голови — 26 см. Дитина киснезалежна, на етапі відлучення від киснетерапії. SatO_2 86 % — без киснетерапії. Під час занепокоєння визначалося зниження SpO_2 до 82 %. Грудна клітка циліндричної форми. Частота дихання — 46 на хвилину. Перкуторно — коробковий звук. Аускультативно — дихання жорстке, крепітація з обох боків, переважно в нижніх відділах грудної клітки. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у 2-му міжребер'ї зліва. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення 4 рази, кашкоподібні, жовті.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 112 г/л, еритроцити — $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, кольоровий показник — 0,92, ретикулоцити — 7 %, тромбоцити — $184 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити — $8,8 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні нейтрофіли — 1 %, сегментоядерні нейтрофіли — 45 %, лімфоцити — 47 %, моноцити — 7 %, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $7,4 \cdot 10^6/\text{мл}$, лейкоцити були розташовані на 1/4 поля зору, епітелій бронхів 2—4 у полі зору, аль-

веолярний епітелій 5–8 у полі зору, нейтрофіли — $4,6 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,4 \cdot 10^6$ у полі зору. *Бактеріальне дослідження мокротиння: Staphylococcus viridans* — $\times 10^5$ /мл.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки: неоднорідність легеневого рисунка, із ділянками фіброзу, гіперінфляція І6.

Електрокардіографія. Висновок: ритм синусовий, тахікардія, гіпертрофія правого передсердя та правого шлуночка, порушення реполяризації. *Допплер-ехокардіографія.* Висновок: дилатація правих камер. Діаметр відкритого овального вікна — 2,7 мм. Легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 36 мм рт.ст.).

Діагноз: етап формування нової форми бронхолегеневої дисплазії. Дихальна недостатність II ступеня, легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 36 мм рт.ст.). Відкрите овальне вікно. СН 0 ст.

Формування БЛД не є діагнозом! Підозра на формування БЛД — стадія розвитку захворювання, що потребує від лікаря аналізу етіопатогенетичних механізмів з усуванням останніх на етапі виходжування новонародженого!

Профілактичні заходи на етапі формування БЛД. Проводилася респіраторна підтримка: високочастотна вентиляція легень, NCPAP, дотація кисню за допомогою носових канюль, потім через маску за допомогою кисневого концентратора з FiO_2 — 0,3–0,4 (рис. 8.5). Дитина знаходилася на оптимальному вигодуванні «наздоганяючого росту». Уводився сурфактант — 2 дози, інтратрахеально. Внутрішньом'язово — кофеїн-бензоату натрієва сіль 10% у дозі 5 мг/кг/добу. З 14-ї до 24-ї доби життя хлопчик отримував курс дексаметазону для відлучення від киснетерапії за схемою (рис. 8.9). З 25-ї доби життя переведений на інгаляційне введення пульмискорту в комбінації з беродуалом. Із метою лікування легеневої гіпертензії, затримки рідини в легеновому інтерстиції призначений силденафіл 2 мг/кг/добу, у 3 прийоми; спіронолактон 2 мг/кг/добу, у 2 прийоми. Проводилася мембранопротекторна терапія вітаміном А 5000 МО 3 рази на тиждень, призначений вітамін D_3 у дозі 400 Од на добу, актиферин у дозі 3 краплі/кг/добу, розподілених на 3 прийоми.

На 28-му добу відзначена позитивна динаміка в зменшенні тривалості киснезалежності, знизився тиск у легеневій артерії. У 36

тижнів постконцептуального віку дитина зберігала киснезалежність.

Установлений діагноз: бронхолегенева дисплазія, нова форма, середній ступінь тяжкості. Дихальна недостатність II ступеня, легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 36 мм рт.ст.). Відкрите овальне вікно. СН 0 ст.

Продовжено лікування в неонатальному стаціонарі. На 56-ту добу життя хлопчик був відлучений від киснетерапії. У віці 74 доби дитина виписана для виходження на амбулаторному етапі. Рекомендовано батькам контролювати додавання в масі тіла. Проведений курс підготовки батьків з оцінювання вітальних ознак, змін в апетиті, самопочутті дитини, кольору шкіри, водного балансу, аускультативної, сатурації кисню, неврологічних змін (ознайомлено батьків дитини з правилами ведення карти щоденного огляду хворого на бронхолегеневу дисплазію). Рекомендоване положення дитини в ліжку з піднятим на 30° головним кінцем або на животі. Пояснена необхідність профілактики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції палівізумабом, вакцинації проти пневмокока, грипу. Батьків навчали особливостей медикаментозної, небулайзерної терапії.

Дитина продовжує спостерігатися педіатром, пульмонологом у центрі діагностики й лікування бронхолегеневої дисплазії.

Приклади диференціальної діагностики бронхолегеневої дисплазії

Клінічне спостереження 5

Дитина С., 3 міс. (рис. 14.5). У 3 місяці направлена з діагнозом «бронхолегенева дисплазія?» на консультацію до пульмонолога зі скаргами на кашель, дистанційні хрипи з народження.

З анамнезу життя та захворювання: дитина від 1-ї вагітності, що перебігала на тлі загрози зриву в гестаційному віці 32–33 тижня. Пологи 1-ші у термін гестації 39 тижнів. Маса тіла при народженні — 2800 г. Закричала відразу. До грудей прикладена на 1-шу добу, виписана з пологового будинку на 4-ту добу. У пологовому будинку вакцинована проти туберкульозу та гепатиту В. З народження в дитини спостерігалися кашель, дистанційні хрипи, сопіння. В 1 місяць стан дитини погіршився, коли через 1 годину після годування дитина

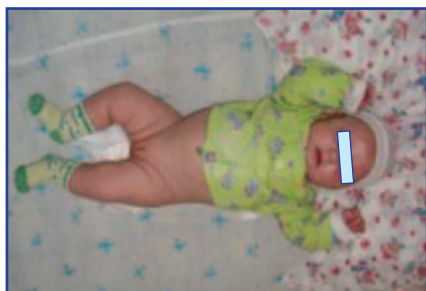


Рисунок 14.5. Дитина С., 3 міс.
Діагноз: первинна цилиарна дискінезія

стала млявою, з'явився ціаноз, зупинилося дихання. Проводилася первинна реанімація. Бригадою невідкладної медичної допомоги дитина доставлена до Обласної дитячої клінічної лікарні. Установлений діагноз: позагоспітальна, двобічна, вогнищевозливна, нижньочасткова пневмонія. Дихальна недостатність II ступеня.

Дитина знаходилася в стаціонарі протягом 2 місяців, відмічався торпідний перебіг пневмонії. Звертали на себе увагу ускладнене носове дихання, змішана задишка з участю допоміжної мускулатури. Аускультативно — різнокаліберні вологі хрипи, крепітація, що змінювала локалізацію протягом доби.

При огляді: стан дитини середньотяжкий, обумовлений дихальною недостатністю I ст. Помірний акроціаноз. Помірна експіраторна задишка із втягуванням нижніх відділів грудної клітки. Маса тіла — 4800 г, довжина тіла — 58 см. Дитина не була киснезалежна. Під час занепокоєння SatO_2 до 92 %. Грудна клітка циліндричної форми. Частота дихання — 42 на хвилину. Перкуторно — коробковий звук. Аускультативно — дихання жорстке, крепітація з обох боків, переважно в нижніх відділах грудної клітки. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у 2-му міжребер'ї зліва. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення — схильність до запорів.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $8,9 \cdot 10^6/\text{мл}$, лейкоцити були розташовані на 1/2 поля зору, епітелій бронхів — 10–20 у полі зору, альвеолярний епітелій — 5–8 у полі зору, нейтрофіли — $7,6 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,3 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: *Klebsiella pneumoniae* — $5 \cdot 10^6$. Пілокарпінова проба: уміст хлоридів у поті 18,5 ммоль/л.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки: неоднорідність легеневого рисунка, з ділянками фіброзу, гіперінфляція 18,5.

Електрокардіографія: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь значно відхилена вправо, порушення реполяризації. *Допплер-ехокардіографія:* дилатація правих камер. Асинергія скорочень.

Проведена світова мікроскопія епітеліальних клітин слизової носа: кількість клітин із рухомими війками 10–15 %, рух асинхронний.

Діагноз: первинна цилиарна дискінезія.

Клінічне спостереження 6

Дитина Б., 1 рік (рис. 14.6), направлена з діагнозом «бронхолегенева дисплазія, нова форма, легкий ступінь тяжкості, період загострення» на консультацію до пульмонолога у зв'язку з частими рецидивами синдрому бронхіальної обструкції.

З анамнезу життя й захворювання: дитина від III вагітності (I і II вагітності закінчилися викиднями в гестаційному віці 8 та 11 тижнів, пов'язаними з уреоплазмозом інфекцією, з приводу якої мати отримувала лікування). Дана вагітність перебігала на тлі загрози зриву упродовж всього періоду. Пологи 1-ші у термін гестації 32 тижні. Маса тіла при народженні — 990 г. Проводилися реанімаційні заходи. Штучна вентиляція легень протягом 14 діб, після чого киснезалежна — 4 доби. Дитина виписана з неонатального стаціонару на 46-ту добу життя. Проведений курс із підготовки батьків щодо оцінювання вітальних ознак, змін в апетиті, самопочуття, кольору шкіри, водного балансу, аускультативних, сатурації кисню, неврологічних змін дитини (ознайомлені з правилами ведення карти щоденного огляду хворого на бронхолегеневу дисплазію батьками дитини). Рекомендоване положення дитини в ліжку з піднятим на 30° головним кінцем або на животі. Пояснена необхідність профілак-



Рисунок 14.6. Дитина Б., 1 рік. **Діагноз:** IgE-залежна алергія: атопічний дерматит, ексудативно-катаральний, ліхеніфікації, локалізований, період загострення. Бронхіальна астма, змішана, 2-й ступінь, період загострення

тики респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції палівізумабом, вакцинації проти пневмокока, грипу. Батьки були ознайомлені з особливостями медикаментозної, небулайзерної терапії. Дитина отримувала пульмікорт інгаляційно в дозі 250 мкг 2 рази на добу постійно.

На амбулаторному етапі звертали на себе увагу приступи бронхіальної обструкції, що виникали протягом доби, ініціювалися вдиханням диму, побутових аерозолів. Деякі приступи мати лікувала самостійно — інгаляціями вентоліну. Гострі респіраторні інфекції виникали щомісячно та закінчувались обструктивним бронхітом. Дані сімейного анамнезу: у матері контактний дерматит на побутову хімію. Батько страждає від алергічного риніту.

Під час огляду стан дитини середньотяжкий, обумовлений дихальною недостатністю І ст. Шкіра суха, гіперемія щік, ділянки ліхеніфікації на зовнішній поверхні гомілок. Помірна експіраторна задишка із втягуванням нижніх відділів грудної клітки. Маса тіла — 10 200 г, довжина тіла — 78 см. Дитина не була киснезалежна. Під час занепокоєння SpO_2 до 92 %. Грудна клітка циліндричної форми. Частота дихання — 46 на хвилину. Перкуторно — коробковий звук. Аускультативно — дихання ослаблене, посилений видих, сухі свистячі хрипи. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 0,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 1 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення регулярні, 2 рази на добу.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $7,4 \cdot 10^6$ /мл, лейкоцити були розташовані на 1/4 поля зору, епітелій бронхів — 2–4 у полі зору, альвеолярний епітелій — 5–8 у полі зору, нейтрофіли — $4,6 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,4 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: росту немає. Уміст IgE в крові 259 МО/мл. Пілокарпінова проба: уміст хлоридів у поті 18,5 ммоль/л.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки: «матове скло», гіперінфляція 15.

Електрокардіографія: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь значно відхилена вправо, гіпертрофія правого передсердя та правого шлуночка, порушення реполяризації. *Доплер-ехокардіографія:* дилатація правих камер. Відкрите овальне вікно, діаметр — 3,0 мм. Легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 30 мм рт.ст.).

Діагноз: IgE-залежна алергія: atopічний дерматит, ексудативно-катаральний, ліхеніфікації, локалізований, період загострення. Бронхіальна астма, змішана, 2-й ступінь, період загострення.

Клінічне спостереження 7

Дитина Г., 1 рік (рис. 14. 7), направлена з діагнозом «бронхолегенева дисплазія?» на консультацію до пульмонолога зі скаргами на участь грудної клітки в акті дихання, змішану задишку, дистанційні хрипи з народження.

З анамнезу життя й захворювання: дитина від 1-ї вагітності, що перебігала на тлі гострої респіраторної інфекції в першому триместрі вагітності, пневмонії. Пологи 1-ші у термін гестації 40 тижнів. Маса тіла при народженні — 2450 г. Закричала відразу. До грудей не прикладена, вигодувалася через зонд, після чого з ложечки. Респіраторного дистрес-синдрому в неонатальному періоді не було. З народження від кисню не залежить. У неонатальному періоді в Обласному медико-генетичному центрі встановлений діагноз «синдром Брука». Виписана з пологового будинку у віці 3 місяців. З цього часу щомісячно переносила гострі респіраторні захворювання (пневмонія, обструктивний бронхіт).

При огляді пульмонолога стан дитини тяжкий, обумовлений патологією опорно-рухового апарату, неврологічними порушеннями, дихальною недостатністю І ст. Переломи кісток верхніх і нижніх кінцівок, ребер. Контрактури суглобів. Шкіра бліда. Помірна змішана задишка із втягуванням нижніх відділів грудної клітки. Маса тіла — 5600 г, довжина тіла — 66 см. Фізичний розвиток низький за зростом і масою. Дитина не киснезалежна. Під час занепокоєння SpO_2 до 92 %. Грудна клітка деформована, втягіння нижніх відділів грудної клітки під час дихання. Частота дихання — 46 на хвилину. Перкуторно — коробковий звук, ділянки притуплення в базальних відділах. Аускультативно — дихання жорстке, крепітація з обох боків, переважно в нижніх відділах грудної клітки. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 1 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у 2-му міжребер'ї зліва. Печінка на 2,5 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення — схильність до запорів.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $5,2 \cdot 10^6$ /мл, епітелій бронхів — 5–10 у полі зору, альвеолярний епітелій — 2–5 у полі зору, нейтрофіли — $1,1 \cdot 10^6$



Рисунок 14.7. Дитина Г., 1 рік. Діагноз: синдром Брука. Дифузне паренхіматозне легеневе захворювання з фіброзуванням (обумовлене порушенням нейрореспіраторного драйву). Хронічна дихальна недостатність I ступеня. Легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 47 мм рт.ст.)

у полі зору, макрофаги — $4,1 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: *Pseudomonas aeruginosa* — $8 \cdot 10^6$ /мл.

За даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки з високою роздільною здатністю: ділянки лінійного фіброзу — 50 % поверхні легень, симптом «повітряної бронхограми», симптом «персня» в дорзальних і центральних відділах легень, гіперінфляція 17,5.

Електрокардіографія: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь значно відхилена

вправо, гіпертрофія правого передсердя й правого шлуночка, порушення реполяризації. Допплер-ехокардіографія: дилатація правих камер. Відкрите овальне вікно — 3 мм. Асинергія скорочень.

Діагноз: синдром Брука. Дифузне паренхіматозне легеневе захворювання з фіброзуванням, обумовлене порушенням нейрореспіраторного драйву. Хронічна дихальна недостатність I ступеня. Легенева гіпертензія (середній тиск у легеневій артерії — 47 мм рт.ст.). Відкрите овальне вікно. Недостатність кровообігу I ст.

Приклад легеневої гіпертензії при бронхолегеневій дисплазії

Клінічне спостереження 8

Пацієнт Н., 11 місяців (рис. 14.8), переведений із неонатального відділення в обласний центр діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії для подальшого обстеження та лікування.

З анамнезу життя й захворювання відомо, що дитина від 4-ї вагітності, що перебігала на тлі загрози зриву, кольпіту, маловоддя. Пологи 2-гі (сестра 9 років, здорова, 2-га та 3-тя вагітності — медичні аборти за бажанням матері). Пологи в термін 28 тижнів гестації (передчасний розрив плодових оболонок). Безводний промі-

жок — 88 годин. Маса тіла при народженні — 1080 г, довжина тіла — 36 см, окружність голови — 27 см, окружність грудної клітки — 23,5 см. За шкалою Апгар на 1-й хвилині — 2 бали, на 5-й — 3 бали. Вводився сурфактант — 2 дози. Штучна вентиляція легень із народження до 70-ї доби, киснезалежний протягом усього життя. Матері 33 роки, страждає від ожиріння I–II ступеня, батькові 36 років, здоровий. Не щеплений. Алергічні реакції не відмічалися. З народження отримує суміш «Хумана».

При огляді: температура тіла — 36,2 °C, частота серцевих скорочень — 150 на хвилину, частота дихання — 46–48 за хвилину, артеріальний тиск — 100/60 мм рт.ст. SpO₂ без дотації O₂ 84 %. Киснезалежний. Дотація кисню за допомогою кисневого концентратора (під час дотації SpO₂ — 95 %). Трахеостома із 78-ї доби життя. Маса тіла — 6986 г, довжина тіла — 55 см, окружність голови — 40,2 см, окружність грудної клітки — 36 см. Стан дитини був тяжкий через дихальну недостатність, церебральну симптоматику. Спонтанна моторика була знижена. Цілеспрямованих рухів дитина не мала. Дистонія м'язів. Голову хлопчик не тримав, за предметом не стежив. Сухожильні рефлекси були підвищені. Велике тім'ячко розміром 4,0 × 4,0 см. Періодично неспокійний. Двосторонні пірамідні знаки. Церебральний тетрапарез. Задишка змішаного характеру. Шкіра бліда. Видимі слизові блідо-рожеві. Грудна клітка бочкоподібна, ригідна. Перкуторно — над легеньми коробковий звук. Аускультативно — дихання ослаблене, видих подовжений, крепітація з 2 сторін. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 2 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент II тону над легеневою артерією. Живіт помірно здутий. Печінка + 2,5–3,0 см нижче від краю реберної дуги. Випорожнення кашкоподібні.



Рисунок 14.8. Дитина Н., 11 місяців. Діагноз: бронхолегенева дисплазія, нова форма, тяжкий ступінь, період ремісії. Ускладнення: дихальна недостатність II ступеня, легенева гіпертензія (тиск у легеневій артерії — 57 мм рт.ст.), несприятливий прогноз щодо виживаності. Легеневе серце, СН I ст. Відкрите овальне вікно

Проведене визначення ймовірності формування легеневої гіпертензії за алгоритмом: постійне значне диспноє (3 бали), периферичний ціаноз під час неспокою (2 бали), тахікардія, що перевищує норму на 30–50 % (2 бали), виявлений акцент II тону над легеневою артерією (3 бали), синкопе відсутнє (0 балів). Загальна сума балів — 10, що стало підґрунтям для визначення ймовірності легеневої гіпертензії в дитини.

Дані додаткових методів дослідження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 92 г/л, еритроцити — $2,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, кольоровий показник — 0,9, ретикулоцити — 12 %, тромбоцити — $156 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити — $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні нейтрофіли — 1 %, сегментоядерні нейтрофіли — 58 %, лімфоцити — 29 %, моноцити — 10 %, швидкість осідання еритроцитів — 7 мм/год. Клінічний аналіз мокротиння: цитоз — $7,6 \cdot 10^6/\text{мл}$, лейкоцити були розташовані густо на все поле зору, епітелій бронхів — 2 ? 4 у полі зору, альвеолярний епітелій — 5–10 у полі зору, нейтрофіли — $5,87 \cdot 10^6$ у полі зору, макрофаги — $1,23 \cdot 10^6$ у полі зору. Бактеріальне дослідження мокротиння: *Pseudomonas aeruginosa* — $1 \cdot 10^7/\text{мл}$.

За даними рентгенографічного обстеження органів грудної клітки виявлено «матове скло» над всією поверхнею легень, грубі стрічкоподібні тяжіння уздовж 40 % легень, гіперпневматоз 17,5.

Дитині проведена електрокардіографія. Висновок: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь 120° . У II відведенні високий R. Високий R в V_1 ; глибокий S в V_5 ; R/S в V_1 дорівнює 7 мм; $RV_1 + SV_5 = 12$ мм; R в V_4 становить 7 мм; блокада правої гілки пучка Гіса; порушення реполяризації.

Допплер-ехокардіографія. Висновок: значна дилатація правих камер. Значна асинергія скорочень. Відкрите овальне вікно 3 мм. АТ/ЕТ = 0,23 (mean-PAP — 57 мм рт.ст.). Скорочувальна функція задовільна. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

При проведенні тесту на фізичну здатність визначений орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності.

При проведенні вазодилатаційного тесту спостерігалось зниження mean-PAP — 12 мм рт.ст.

За шкалою прогностичної оцінки виживаності: синкопе в дитини відсутнє; відсутні ознаки правої шлункової недостатності; негативний тест на фізичну здатність, mean-PAP — 57 мм рт.ст., діастолічний діаметр правого шлуночка — 75 перцентилів.

На основі анамнестичних і клініко-параклінічних даних згідно з класифікацією дитині встановлений **діагноз**: бронхолегенева дис-

плазія, нова форма, тяжкий ступінь тяжкості, період ремісії. Ускладнення: хронічна дихальна недостатність II ступеня, легенева гіпертензія (тиск у легеневій артерії — 57 мм рт.ст.), сприятливий прогноз щодо виживаності. Легеневе серце, СН I ст. Відкрите овальне вікно.

Призначене лікування: дотація кисню за допомогою кисневого концентратора; терапія бронхолегеневої дисплазії; специфічна терапія легеневої гіпертензії — силденафіл 5 мг 3 рази на добу протягом місяця; тівортін 5 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця.

При черговому огляді через один місяць: температура тіла — 36,7 °C, частота серцевих скорочень — 140 за хвилину, частота дихання — 40 за хвилину, артеріальний тиск — 100/60 мм рт.ст. SpO₂ без дотації O₂ — 84 %. Киснезалежний. Дотація кисню за допомогою кисневого концентратора (під час дотації SpO₂ — 98 %). Маса тіла — 7120 г, довжина тіла — 57 см, окружність голови — 40,2 см, окружність грудної клітки — 36 см. Стан дитини поліпшився. Задишка змішаного характеру, периферичний ціаноз при фізичному навантаженні. Шкіра бліда. Видимі слизові блідо-рожеві. Грудна клітка ближче до бочкоподібної, ригідна. Перкуторно — над легенями коробковий звук. Аускультативно — дихання жорстке. Межі відносної серцевої тупості: права — права парастернальна лінія, верхня — 2-ге міжребер'я, ліва — на 2 см назовні від середньключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент 2-го тону над легеневою артерією зменшився. Живіт помірно здутий. Печінка +2 см нижче від краю реберної дуги. Випороження кашкоподібні.

Дитині проведена *електрокардіографія*. Висновок: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь 100°. У II відведенні зменшилась амплітуда Р. Зменшилась амплітуда R в V₁; R/S в V₁ дорівнює 6 мм; RV₁ + SV₅ = 10 мм; R в V₄ становить 6 мм; порушення реполяризації.

Допплер-ехокардіографія. Висновок: дилатація правих камер. Значна асинергія скорочень. Відкрите овальне вікно 2,5 мм. АТ/ЕТ = 0,33 (mean-PAP — 39 мм рт.ст.). Скорочувальна функція задовільна. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка. При проведенні *тесту на фізичну здатність* визначений орієнтовно несприятливий прогноз щодо виживаності. При проведенні *вазодилатційного тесту спостерігається* зниження mean-PAP — 2 мм рт.ст. *За шкалою прогностичної оцінки виживаності*: синкопе в дитини відсутнє; ознаки правошлункової недостатності; позитивний тест на фізичну здатність, mean-PAP — 39 мм рт.ст., діастолічний діаметр правого шлуночка — 90 перцентилів.

У віці 25 місяців дитина померла внаслідок серцево-судинної недостатності.

Додатки

Додаток 1

Оцінка фізичного розвитку новонародженого (маса, довжина тіла, окружність голови) відповідно до терміну гестації

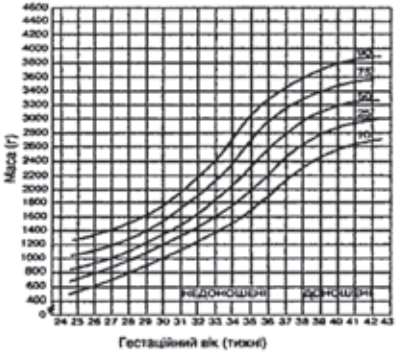
ПРИЗВИЩЕ _____ ДАТА ОБСТЕЖЕННЯ _____

ЗРІСТ _____ СТАТЬ _____

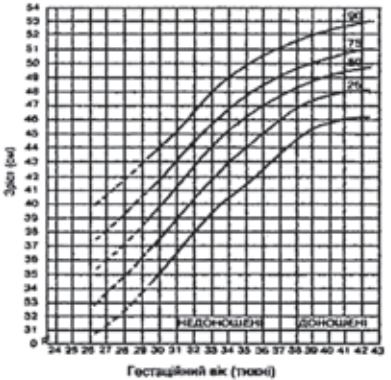
МАСА ПІД ЧАС НАРОДЖЕННЯ _____ ОКРУЖНІСТЬ ГОЛОВИ _____

ДАТА НАРОДЖЕННЯ _____ ГЕСТАЦІЙНИЙ ВІК _____

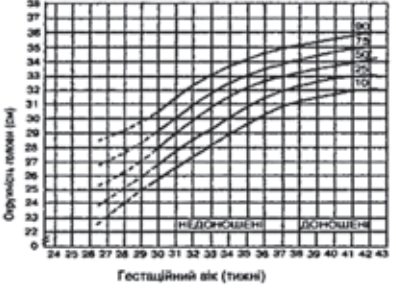
ПЕРЦЕНТИЛІ МАСИ



ПЕРЦЕНТИЛІ ЗРОСТУ



ПЕРЦЕНТИЛІ ОКРУЖНОСТІ ГОЛОВИ



ОЦІНКА НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ *

	Маса	Зріст	Окружність голови
Велика щодо гестаційного віку (> 90-го перцентиля)			
Відповідає гестаційному вікові (від 10-го до 90-го перцентиля)			
Мала щодо гестаційного віку (< 10-го перцентиля)			

* Помістіть "X" у відповідну клітинку для маси, зросту та окружності голови

Оцінка новонародженої дитини*

	Маса	Зріст	Окружність голови
Велика щодо гестаційного віку (> 90-го перцентилія)			
Відповідає гестаційному віку (від 10-го до 90-го перцентилія)			
Мала щодо гестаційного віку (< 10-го перцентилія)			

*** У відповідній клітинці для маси, зросту та окружності голови поставте «Х»**

.....

Додаток 2

Перцентильна таблиця маси тіла в хлопчиків із бронхолегеневою дисплазією від 0 до 36 місяців корегованого віку

Місяці корегованого віку	Перцентилі (%)				
	10	25	50	75	90
1	2	3	4	5	6
0	2000	2100	2500	3000	3700
1	2300	2650	3000	3500	4100
2	3130	3350	4150	4900	5200
3	3400	3700	4700	5700	6100
4	3500	4150	5500	6300	7000
5	3600	4650	6000	7000	7200
6	4000	5800	6400	7450	7750
7	4500	5850	6400	7500	7800
8	4325	5100	6200	6800	8300
9	4700	5490	6500	7250	8900
10	4800	5900	7000	7500	9150
11	5700	6150	7750	7900	9200
12	5800	6200	7650	8100	9700
13	6000	6450	7700	8350	10000
14	6100	6800	8000	8950	10250

Закінчення додатка 2

1	2	3	4	5	6
15	6350	6900	8400	9000	10500
16	6475	7150	8600	9300	10800
17	6600	7200	8800	9800	11000
18	6650	7450	9000	10000	11200
19	6850	7500	9300	10200	11500
20	7000	7700	9400	10600	11850
21	7110	7800	9550	10700	12150
22	7200	8250	9680	10900	12450
23	7300	8550	9700	11100	12750
24	7550	8800	9600	11200	13150
25	7600	9150	9900	11560	13240
26	8100	9780	10200	12300	13670
27	8250	9989	10350	12600	13850
28	8400	10200	10400	12800	14000
29	8720	10350	10980	12900	14100
30	9000	10500	11100	13000	14950
31	9150	10600	11350	13150	15000
32	9450	10850	11900	13200	15240
33	9900	10900	12000	13300	15100
34	10100	10950	12700	13500	16120
35	10110	11200	13000	13800	16500
36	10700	11410	13750	14600	17300

Додаток 3

Перцентильна таблиця маси тіла в дівчаток із бронхолегеневою дисплазією від 0 до 36 місяців корегованого віку

Місяці корегованого віку	Перцентилі (%)				
	10	25	50	75	90
1	2	3	4	5	6
0	2070	2320	2700	3080	3650
1	2430	2765	3300	3550	4000

Закінчення додатка 3

1	2	3	4	5	6
2	3400	3500	4280	5000	5100
3	3500	3850	4920	5840	6070
4	4200	4485	5480	6550	6800
5	3580	4800	5985	7200	7500
6	3845	6100	6437	7700	7900
7	5100	5600	6555	7500	7800
8	4325	5900	6500	6700	8100
9	4700	5200	6600	8000	9000
10	4800	5100	7180	8800	9000
11	5700	6900	7725	8550	9200
12	5800	5900	7850	8950	9600
13	6000	6150	7900	9200	9950
14	6100	6200	8150	9205	10100
15	6350	6500	8500	9450	10450
16	6475	7000	8750	9650	10750
17	6600	7100	9000	9800	10890
18	6650	7150	9100	9900	11050
19	6850	7300	9250	10100	11450
20	7000	7600	9450	10500	11760
21	7110	7710	9500	10560	12000
22	7200	8000	9785	10800	12350
23	7210	8500	9800	11000	12560
24	7500	8700	9850	11200	13000
25	7700	9000	10000	11350	13100
26	8000	9600	10150	12100	13500
27	8100	9900	10345	12460	13750
28	8500	10000	10500	12700	13800
29	8800	10100	10750	12650	14100
30	9200	10350	11000	12700	14750
31	9400	10400	11300	12890	14890
32	9500	10750	11800	12900	15670
33	10000	10800	11950	13100	15900
34	10200	10950	12500	13450	16500
35	10500	11000	12950	13760	16750
36	11000	11210	13750	14500	17000

Додаток 4

Перцентильна таблиця довжини тіла/зросту у хлопчиків із бронхолегеневою дисплазією від 0 до 36 місяців корегованого віку

Місяці корегова- ного віку	Перцентилі (‰)				
	10	25	50	75	90
1	2	3	4	5	6
0	45	46	48	50	50
1	46	50	51	52	54
2	50	53	55	61	62
3	50	55	58	63	63
4	54	58	60	62	65
5	55	60	62	65	69
6	56	60	64	66	69
7	58	62	64	67	71
8	60	62	65	67	74
9	61	66	71	73	75
10	62	68	72	74	78
11	63	70	73	75	79
12	64	71	74	75	81
13	65	72	74	76	81
14	66	73	75	78	82
15	67	74	76	79	83
16	68	75	77	79	83
17	69	76	78	80	84
18	70	76	79	81	86
19	71	77	79	82	92
20	71	77	80	83	93
21	72	78	82	84	93
22	72	78	84	85	94
23	72	79	84	86	94
24	74	79	88	86	96
25	73	80	89	87	97

Закінчення додатка 4

1	2	3	4	5	6
26	74	86	89	88	98
27	75	87	90	89	98
28	75	88	90	92	99
29	76	88	91	94	99
30	77	89	92	95	99
31	78	90	92	95	100
32	78	90	93	96	101
33	79	91	93	96	101
34	80	92	94	97	102
35	81	93	95	98	103
36	82	93	95	99	106

Додаток 5

Перцентильна таблиця довжини тіла/зросту в дівчаток із бронхолегеневою дисплазією від 0 до 36 місяців корегованого віку

Місяці корегованого віку	Перцентилі (%)				
	10	25	50	75	90
1	2	3	4	5	6
0	43	45	46	50	53
1	44	49	50	54	54
2	49	52	53	60	61
3	51	54	57	61	62
4	55	60	59	61	64
5	56	61	61	66	68
6	57	61	63	67	69
7	59	63	64	68	72
8	60	65	65	69	73
9	60	67	68	72	74
10	61	69	69	73	76
11	62	70	70	74	77

Закінчення додатка 5

1	2	3	4	5	6
12	63	71	71	74	78
13	64	72	73	75	79
14	67	73	74	77	80
15	67	73	75	78	81
16	68	74	75	79	82
17	69	75	76	80	83
18	71	75	78	81	84
19	72	76	78	82	85
20	72	76	79	83	88
21	73	77	80	84	90
22	73	77	83	85	91
23	73	79	85	86	92
24	73	80	86	87	93
25	74	83	87	89	95
26	75	85	88	90	96
27	75	86	89	92	97
28	76	87	90	93	98
29	76	88	91	94	98
30	78	88	91	95	99
31	78	89	92	95	100
32	79	89	93	96	100
33	79	90	94	96	101
34	80	91	94	97	101
35	80	92	95	97	102
36	81	92	96	98	103

Додаток 7

Харчова цінність грудного молока та готових сумішей для недоношених (в 100 мл готової суміші)

	Білки, г	Жири, г	Вуглеводи, г	Енергетична цінність, ккал
Грудне молоко	1,1–1,5	3,5–4,5	7	65–70
Simper Lemolak	1,3	3,5	7,4	66
Humana PRE	1,4	3,1	7,8	66
Hipp PRE	1,5	3,2	7,5	65
Alprem	2,04	3,41	7,94	70
Детолакт-пре	2,1	4,0	7,8	80
PRE-Nutrilon	2,2	4,4	8,0	80
Nenatal	2,2	4,4	7,9	80
Frisopre	2,2	4,3	8,2	80
Pre NAN	2,3	4,16	86	80

Додаток 8

Практичні рекомендації щодо CO₂-моніторингу у видихуваному повітрі

Монітори CO₂ використовують для вимірювання газу, що безперервно збирається з повітряного тракту пацієнта (150–200 мл/хв). Монітор із боковим відбором газу може використовуватися з усіма типами анестезії. Для моніторингу CO₂ при звичайному диханні використовується носовий адаптер.

Правила розміщення адаптера

Розміщуйте адаптер відбору газу якнайближче до рота або носа пацієнта. У такий спосіб ви виключаєте небажаний «мертвий простір» між місцем відбору газу й пацієнтом, виміряна концентрація PetCO₂ буде точніше відповідати рівню альвеолярного CO₂. Коли для нагріву і зволоження вдихуваного повітря використовуються нагрівач і вологообмінник, адаптер відбору газу повинен бути розташований між ендотрахеальною трубкою, нагрівачем і вологообмінником. Зокрема, коли використовується закритий контур вентиляції, адаптер відбору газу повинен бути розташований біля

ендотрахеальної трубки, щоб запобігти змішуванню очищеного й видихуваного газів. Сполучні трубки не повинні очищатися після використання. Очищення хімічними речовинами може зіпсувати внутрішню поверхню трубок і збільшити опір потоку газу. Сталеві газовідбірні адаптери є багаторазовими і можуть бути стерилізовані, але пластикові адаптери призначені тільки для одного пацієнта. Використовуйте тільки фірмові трубки та адаптери. Застосування інших зразків може призвести до неправильних вимірювань.

PetCO₂ повинно бути в діапазоні 4,8–5,7 % (36–43 мм рт.ст.).

Гіпокапія — PetCO₂ нижче за 4,5 % (34 мм рт.ст.) спричинює вазоконстрикцію (веде до зниження коронарного та церебрального кровообігу), дихальний алкалоз.

Гіперкапія — PetCO₂ вище від 6,0 % (45 мм рт.ст. при P_{атм} 760) спричинює нейром'язові розлади, пригнічення дихального центру, дихальний ацидоз.

.....

Додаток 9

Методика забору індукованого мокротиння в дітей, хворих на БЛД

Для забору індукованого мокротиння в дітей, хворих на БЛД, проводиться інгаляція 3% розчином NaCl через небулайзер упродовж 5 хвилин. Після чого обережно вводять стерильний аспіраційний катетер із вакуумним регулятором, встановлюючи його біля кореня язика. Мокротиння аспірують одночасно із кашльовим поштовхом.

Індуковане мокротиння одразу направляють до клінічної та мікробіологічної лабораторії.

.....

Додаток 10

Кисневі концентратори

Кисневі концентратори з'явилися на ринку в середині 70-х років минулого століття і на даний час є найбільш зручним і надійним джерелом кисню. За відсутності кисневого концентратора пацієнту в середньому необхідно до 12 балонів кисню на місяць. В Україні заборонено застосування кисневих балонів високого тиску в

лікувальних палатах і в домашніх умовах. Кисневий концентратор повністю задовольнить ваші потреби в кисні і виключить необхідність доставки та використання балонів із киснем.

Принцип роботи всіх концентраторів кисню досить простий. Навколишнє повітря через пиловий і потім через бактерицидний фільтр надходить у безмасляний компресор, звідки під тиском потрапляє в колонки, заповнені цеолітом. Із колонок збагачене киснем повітря потрапляє в накопичувач, проходить через регулятор потоку (ротаметр) у зволожувач, а потім через гнучку трубку з носовими канюлями надходить до пацієнта. При використанні довгої трубки пацієнт під час процедури здатний вільно пересуватися, а концентратор кисню при цьому може знаходитися навіть в іншому приміщенні. Витрату кисневої суміші можна регулювати в межах 0,5–5 л/хв, при цьому концентрація кисню в ній становить 90–95 %.

Необхідні технічні характеристики кисневого концентратора для дітей з БЛД:

- потік кисню — 1–3 л/хв;
- концентрація кисню — 75–95 %;
- тиск на виході — 0,04–0,05 Мпа;
- рівень шуму — не більше ніж 50 Дб;
- параметри живлення — 220 В, 50 Гц;
- споживча потужність — 350 Вт.

Додаток 11

Методика рентгенологічного дослідження в новонароджених і дітей раннього віку

(Про затвердження Державних санітарних правил і норм «Гігієнічні вимоги до влаштування та експлуатації рентгенівських кабінетів і проведення рентгенологічних процедур. Наказ МОЗ України від 04.06.2007 р. № 294)

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки проводять у вертикальному положенні, фіксуючи дитину на штативі. При тяжкому стані — у горизонтальному положенні, руки при цьому відведені вгору, уздовж голови або витягнуті уздовж тулуба і трохи зігнуті в ліктьових суглобах, що необхідно для виведення лопаток із метою виключення проекційного накладення. Голова не повинна

бути нахилена або повернена. Центральний промінь направляють на VI–VII грудні хребці, що відповідає рівню нижніх кутів лопаток.

Використовують спеціальні захисні екрани з просвинцьованої гуми.

Технічні умови при виконанні рентгенограм: фокусна відстань — 100 см; напруга на трубці — 40–44 кВ (для недоношених дітей) та 44–48 кВ (для доношених дітей); сила струму — 100 мА; експозиція — 0,2–0,04 с (залежно від маси тіла). Середні величини поглинених доз в органах дітей та ефективні еквівалентні дози за одне рентгенологічне дослідження становлять від 0,002 до 0,004 мЗв (залежно від гестаційного віку та маси тіла).

Методика проведення комп'ютерної томографії в новонароджених і дітей раннього віку

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) легенів — медичне дослідження, що застосовується для діагностики та оцінки інтерстиціальних захворювань легенів. Метод використовує спеціальні параметри КТ-сканування, дозволяє оцінити стан легеневої тканини.

Технічні умови апаратури: напруга рентгенівського випромінювання — 110 кВ; сила струму — 36 мА, час сканування — 3 с, товщина зрізу — 1–3 мм, поле зображення — від 9 x 9 до 19 x 19 см, пітч — 1,5. Середні величини поглинених доз в органах дітей за одне дослідження становлять 1,2–1,6 мГу. Стандартне дослідження повинне доповнюватись алгоритмом високої роздільної здатності та сенситометричними вимірюванням щільності паренхіми на симетричних ділянках з обох боків. Протокол сканування включає седацию дитини (ноофен 50–100 мг), сканування від верхівок до рівня плевральних синусів.

Технічні аспекти дослідження

КТВРЗ проводиться звичайним КТ-сканером. Для отримання зображення використовуються параметри сканування, що дозволяють максимізувати просторову роздільну здатність:

- тонкі зрізи (зазвичай 1–3 мм);
- алгоритм реконструкції зображень з високою просторовою роздільною здатністю;
- мінімальний FOV (поле зору) для мінімізації розмірів кожного пікселя;
- інші параметри сканування, що сприяють збільшенню його швидкості.

Залежно від передбачуваного діагнозу дослідження може проводитися на вдиху і видиху, у положенні лежачи на спині або животі.

Оскільки КТВРЗ застосовується для оцінки дифузних змін легеневої тканини, зона сканування легень, як правило, становить 10–40 мм. Отримані в результаті дослідження зображення демонструють характер структурних змін у легенях на підставі даних на обмеженій ділянці (зазвичай 10 %).

У зв'язку з тим, що зона сканування при КТВРЗ, як правило, менша за загальну протяжність легенів, метод не можна використовувати для діагностики раку легені та іншої локальної патології. Також у зв'язку з високим рівнем шуму (пов'язаним із тонкими зрізами і алгоритмом реконструкції високої роздільної здатності) неможливо вірогідно візуалізувати патологічні зміни в м'яких тканинах середостіння.

Додаток 12

Особливості проведення небулайзерної терапії та історія винаходу

Небулайзер (лат. Nebula — туман, хмара) — пристрій для проведення інгаляції, що використовує надмале дисперсне розпилення лікарської речовини.

Перший інгалятор під тиском був винайдений Sales-Girons у Франції в 1858 році. Ручний насос працював за принципом велосипедного насоса. У 1864 році в Німеччині був винайдений небулайзер із паровим приводом. Цей пристрій базувався на ефекті Вентурі й ознаменував початок епохи терапії небулайзерами. У 1930 році був винайдений перший електричний розпилювач. Ці небулайзери називають компресорними. У 1956 році для подачі аерозолі стали використовувати додаткову рідину (фреон тощо). У 1964 році стали використовувати ультразвукові розпилювачі. Небулайзери з такими розпилювачами називають ультразвуковими. Ультразвукові розпилювачі використовуються у зволожувачах повітря.

Компресорний небулайзер має переваги:

- швидка дія лікарського засобу;
- вдихання високих доз препарату;
- можна застосовувати в дітей до 5 років;
- у пацієнтів у тяжкому стані, хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень.

Принцип дії

Небулізаційна система — пристрій, що складається з ємності для лікарського засобу (небулайзерної камери), загубника або маск-ки, тонких силіконових трубочок та компресора.

Загубник допомагає направити високу дозу лікарського засобу в нижні дихальні шляхи, тому що інгаляції через рот у два-три рази ефективніші за інгаляції через нос. Окрім того, деякі лікарські засоби, такі як іpratропію бромід, можуть викликати ураження очей при інгаляції.

Маска використовується у дітей до 5 років. Після інгаляції глюкокортикостероїдів через маску необхідно вмити обличчя.

Принцип дії струменевого небулайзера базується на ефекті Бернуллі та може бути описаний так. Повітря або кисень входить до небулайзерної камери через вузький отвір — дифузор. На виході з цього отвору тиск падає, швидкість значно зростає, що призводить до засмоктування в цю ділянку зниженого тиску рідини через вузькі канали з небулайзерної камери. Рідина при зустрічі з повітряним потоком розбивається на дрібні частинки розміром 15–500 мікрон. У подальшому ці частинки зіштовхуються із дефлектором, у результаті чого утворюються ультрадрібні частинки розміром 0,5–10 мкм, що інгалюються. Значна кількість часток первинного аерозолі осаджується на внутрішніх стінках камери небулайзера та знову втягується у процес створення аерозолі.

Правила користування небулайзером

У більшості небулайзерів залишковий об'єм лікарського засобу становить 0,5–1,0 мл. Тому збільшення об'єму заповнення при додаванні розріджувача дозволяє зменшити кількість невикористаної активної рідини.

Для проведення небулайзерної терапії необхідно заповнити небулайзерну камеру лікарським засобом:

- мінімальний об'єм — 2 мл;
- максимальний об'єм — 6 мл.

Як розріджувач слід використовувати тільки 0,9% NaCl.

Розмір частинок лікарського засобу:

- 1–5 мкм — бронхи;
- 5–10 мкм — глотка, гортань, трахея;
- 0,5–1 мкм — альвеоли.

Оптимальний розмір частинок для потрапляння в бронхи та бронхіоли — 5 мкм.

Швидкість потоку газу-носія повинна становити 6–8 літрів за хвилину. Вона може бути стабільною чи змінюватися, якщо на небулайзері є регулятор інтенсивності подачі повітря. Залежно від швидкості подачі газу-носія змінюється час проведення небулайзерної терапії. При зниженні швидкості потоку газу частка дрібних (менших за 5 мкм) крапель аерозолі зменшується.

Положення пацієнта. Для максимального розширення бронхів рекомендоване положення сидячи, трохи нахилившись уперед. Небулайзерна камера та маска повинні бути індивідуальними. Змінювати небулайзерну камеру потрібно кожні 3 місяці.

Для інгаляцій через небулайзер можна застосовувати такі ліки:

- муколітики: флуїмуцил, амброксол;
- бронходилататори: вентолін, беродуал, беротек, саламол;
- глюкокортикоїди: пульмікорт, фліксотид;
- антибіотики: флуїмуцил з антибіотиком, гентаміцин 4%, тобраміцин;
- антисептики: діоксидин 0,25% розчин (0,5% діоксидин розведений 1 : 1 із фізіологічним розчином 0,9%), фурацилін 0,02%;
- сольові та лужні розчини: 0,9% натрію хлорид, мінеральна вода «Боржомі», «Лужанська», «Нарзан», «Поляна Квасова»;
- магнію сульфат 25% (1 мл препарату розвести 2 мл фізіологічного розчину), ротокан (2,5 мл розвести в 100 мл фізіологічного розчину), інтерферон лейкоцитарний, лаферон, протигрибкові засоби, амбізом.

Дозування препаратів для дітей

— Лаферобіон 25–30 тис. МО/кг на добу (розділити на три прийоми);

— вентолін — разова доза 0,1 мг/кг маси тіла (0,5 мл на 10 кг). При обструктивному синдромі можна робити через кожні 20 хв протягом години, потім три рази на день;

— амбробене (в 1 мл 7,5 мг): дітям до 2 років — 1 мл 2 рази, дітям від 3 до 5 років — 1 мл тричі, дітям від 5 до 12 років — по 2 мл дватри рази на день;

— флуїмуцил, 10% розчин — по 0,5–1 ампулі двічі на день;

— беродуал дітям до 6 років — 1 крапля/кг на інгаляцію три або чотири рази на день, старшим за 6 років — 10–20 крапель тричі на день;

— беротек: дітям до 6 років — 5 крапель розчину тричі на день, дітям від 6 до 12 років — по 5–10 крапель тричі на день, старшим за 12 років — по 10 крапель тричі на день;

— атровент: дітям до року — 5–10 крапель тричі на день, старшим дітям — 10–20 крапель тричі на день;

— пульмікорт: початкова доза становить у дітей віком понад 6 місяців 0,25–0,5 мг/добу. За необхідності дозу можна підвищити до 1 мг/добу (в 1 мл — 0,5 мг препарату);

— коломіцин (антисиньогнійний антибіотик) — 100 тис МО/кг 2 рази на добу.

Ряд засобів не можна використовувати для інгаляцій через небулайзер.

Категорично не можна застосовувати:

— будь-які масла, розчини, до складу яких входять масла;

— розчини й суспензії, які мають колоїдні частинки;

— настої і відвари трав.

Не рекомендується застосовувати:

— папаверин;

— платифілін, теофілін, еуфілін (немає рецепторів у дихальних шляхах);

— димедрол (у всіх цих препаратах немає субстрату дії на слизовій оболонці);

— системні глюкокортикостероїди — преднізолон, дексазон, гідрокортизон (досягається їх системна дія, а не місцева).

Протипоказання для використання небулайзерної терапії:

— пневмоторакс;

— легенева кровотеча;

— серцева недостатність;

— серцева аритмія;

— непереносимість медикаментів, застосованих в інгаляціях.

Для проведення інгаляцій потрібно знати:

— рекомендований курс лікування інгаляціями через небулайзер — від 7 до 15 процедур;

— тривалість інгаляції не повинна бути більшою за 8–10 хв;

— перед процедурою не рекомендується полоскати рот розчинами антисептиків, приймати відхаркувальні засоби;

— після інгаляції гормональними препаратами необхідно прополоскати рот кип'яченою водою (дитині можна дати їжу або пиття);

— періодично необхідно переривати інгаляцію на короткий час, оскільки часте дихання може викликати запаморочення.

Додаток 13**Основні антибіотики та їх дозування**

Маса дитини у грамах	< 1200	1200–2000	> 2000	Спосіб введення	Введення
1	2	3	4	5	6
Вік дитини (доба життя)	0–28	0–7 > 7	0–7 > 7	в/в в/м	
<i>Пеніциліни (ОД/кг/добу)</i>					
Ампіцилін/пеніцилін	50–100	50–100 Тяжкі — 75–150	75–150 Тяжкі — 100–200	в/в в/м	Кожні 12 год
Амоксицилін клавуланат/ амоксиклав	50–60	60	60 Тяжкі — 100	в/в в/м <i>per os</i>	Кожні 12 год
Оксацилін	50	50 Тяжкі — 100	75 Тяжкі — 150	в/в в/м	Кожні 12 год
Тикарцилін	150	150 Тяжкі — 250	250 Тяжкі — 300	в/в в/м	Кожні 12 год
<i>Цефалоспорины (мг/кг/добу)</i>					
I покоління					
Цефазолін	40	40	40 (50) Тяжкі — 60 (100)	в/в в/м	Кожні 8–12 год
II покоління					
Цефуросим	30	30 Тяжкі — 30	50 Тяжкі — 50 (100)	в/в в/м	8–12 год
Цефокситин	40	40 Тяжкі — 40	80 Тяжкі — 100	в/в в/м	Кожні 8–12 год
III покоління					
Цефоперазон	50	100 Тяжкі — 150	100 Тяжкі — 150	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Цефотаксим	100	100 Тяжкі — 150	100 Тяжкі — 150	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Цефтріаксон	50	50 Тяжкі — 50	50 Тяжкі — 50 (75)	в/в в/м	24 год

Продовження додатка 13

1	2	3	4	5	6
Цефтазидим	100	100 Тяжкі — 150	100 Тяжкі — 150	в/в в/м	Кожні 8–12 год
IV покоління					
Цефепім	50	50 Тяжкі — 50	50 Тяжкі — 50 (75)	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Аміноглікозиди (мг/кг/добу)					
Гентаміцин	3	5 Тяжкі — 7	5 Тяжкі — 7	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Амікацин	10–15	10–15 Тяжкі 20	15–20 Тяжкі — 30	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Тобраміцин	3	4 Тяжкі — 6	4 Тяжкі — 8	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Нетилміцин	3	5 Тяжкі — 7	5 Тяжкі — 7	в/в в/м	Кожні 8–12 год
Макроліди (мг/кг/добу)					
Спіраміцин	20	25 Тяжкі — 35	25 Тяжкі — 35 (50)	в/в	Кожні 8 год
Азитроміцин	10	10 Тяжкі — 15	10 Тяжкі — 15	per os в/в	Кожні 24 год
Кларитроміцин	10–15	15 Тяжкі — 30	15 Тяжкі — 30	per os	Кожні 12 год
Лінкозаміди (мг/кг/добу)					
Лінкоміцин	10	10 Тяжкі — 15	20 Тяжкі — 20	в/в в/м	Кожні 8 год
Глікопептиди (мг/кг/добу)					
Ванкоміцин	15	20 Тяжкі — 30	30 Тяжкі — 40	в/в	8–12 год
Тейкопланін					

Закінчення додатка 13

1	2	3	4	5	6
<i>Карбапенеми (мг/кг/добу)</i>					
Тіснам	30	30 Тяжкі — 30	60 Тяжкі — 60	в/в	Кожні 8–12 год
Меропенем	30	30 Тяжкі — 30	60 Тяжкі — 60	в/в	8–12 год
<i>Фторхінолони (мг/кг/добу)</i>					
Ципрофлоксацин	20	20 30	30 30	в/в	Кожні 8–12 год
Левовфлоксацин	10	10 Тяжкі — 15	10 Тяжкі — 15	в/в	Кожні 8–12 год
<i>Оксазолінідини</i>					
Лінезолід	30	30	30	в/в	Кожні 8 год
<i>Інші препарати</i>					
Метронідазол	4	8 Тяжкі — 15	15 Тяжкі — 30	в/в	Кожні 8 год
Коломіцин (тис. ОД/кг/добу)	50	50 Тяжкі — 75	50 Тяжкі — 75	в/в	Кожні 8 год
Коломіцин (ОД/кг/добу)	50–100 тис.			Інга- ляції через небу- лайзер	Кожні 12 год

Додаток 14

Показники артеріального тиску в доношених новонароджених (Rennie J.M., Robertson N.R., 1999)

Вік	Систолічний тиск, мм рт.ст.	Діастолічний тиск, мм рт.ст.	Середній тиск, мм рт.ст.
1	2	3	4
1 година	70	44	53
12 годин	66	41	50

Закінчення додатка 14

1	2	3	4
Доба 1 (сон)	70 ± 9	42 ± 12	55 ± 11
Доба 1 (неспання)	71 ± 9	43 ± 10	55 ± 9
Доба 3 (сон)	75 ± 11	48 ± 10	59 ± 9
Доба 3 (неспання)	77 ± 12	49 ± 10	63 ± 13
Доба 6 (сон)	76 ± 10	46 ± 12	58 ± 12
Доба 6 (неспання)	76 ± 10	49 ± 11	42 ± 12
2-й тиждень	78 ± 10	50 ± 9	–
3-й тиждень	79 ± 8	49 ± 8	–
4-й тиждень	85 ± 10	46 ± 9	–

Додаток 15

Показники артеріального тиску в новонароджених із низькою масою тіла при народженні (Rennie J.M., Robertson N.R., 1999)

Маса тіла при народженні, г	Систолічний тиск, мм рт.ст.	Діастолічний тиск, мм рт.ст.
501–750	50–62	26–36
751–1000	48–59	23–36
1001–1250	49–61	26–35
1251–1500	46–56	23–33
1501–1750	46–58	23–33
1751–2000	48–61	24–35

Додаток 16**Амплітуда зубців P, Q, R, S у доношених новонароджених (Compendium of Abridged ESC Guidelines, 2008)**

Вік (дні)	P (мм)	Інтер-вал P-R(c)	Інтер-вал QRS(c)	QIII (мм)	QV ₆ (мм)	RV ₁ (мм)	SV ₁ (мм)	RV ₆ (мм)	SV ₆ (мм)	SV ₁ +RV ₆ (мм)	S+RV ₁ (мм)
0–1	2,8	0,08–0,16	0,02–0,08	5,2	1,7	5–26	0–22	0–11	0–9,8	28	52
1–3	2,8	0,08–0,14	0,02–0,07	5,2	2,1	5–27	0–21	0–12	0–9,5	29	52
3–7	2,9	0,08–0,14	0,02–0,07	4,8	2,8	3–24	0–17	0–12	0–9,8	25	48
7–30	3,0	0,08–0,14	0,02–0,08	5,6	2,8	3–21	0–11	2–16	0–9,8	22	47

.....

Додаток 17**Амплітуда зубців P, Q, R, S у недоношених новонароджених [Н.А. Белоконь, 1987; А.В. Прахов, 2002; М.Ю. Белозеров, 2004]**

Вік (дні)	P (мм)	Інтервал P-R(c)	Інтервал P-Q(c)	Інтервал QRS(c)	QIII (мм)	RIII (мм)	SI (мм)	RV ₆ (мм)	SV ₆ (мм)
0–2	0,8–3,0	0,1–0,11	0,08–0,12	0,04–0,07	1–10	12,5 ± 0,9	6,4 ± 0,8	6,2 ± 0,4	7,3 ± 1,4
3–4	0,8–3,0	0,11–0,12	0,11–0,12	0,02–0,06	1–10	11,5 ± 1,3	6,4 ± 0,9	6,6 ± 1,2	5,8 ± 0,7

Додаток 18

**Процентильний розподіл ЧСС (уд/хв) у здорових дітей 0–17 років
(A. Davignon et al., 2010; Г.С. Сенаторова, 2011)**

Вік, міс.	Процентилі (‰)						
	2	5	25	50	75	95	98
1–3	120			149			179
4–6	105			142			185
7–12	107			132			168
13–24	86	86	102	120	130	166	187
25–48	75	79	91	100	109	121	140
49–84	67	71	82	89	100	120	122
85–132	55	59	70	79	91	107	115
133–180	53	57	68	77	86	104	112
181–204	48	53	64	71	80	100	107

Додаток 19

**Середній тиск у легеневій артерії (мм рт.ст.) залежно від значення
відношення АТ/ЕТ**

АТ/ЕТ	Середній тиск у ЛА	АТ/ЕТ	Середній тиск у ЛА	АТ/ЕТ	Середній тиск у ЛА
0,10	131,8	0,26	47,0	0,39	20,3
0,14	101,8	0,27	44,0	0,40	19,0
0,15	95,4	0,28	41,3	0,41	17,8
0,16	89,5	0,29	38,7	0,42	16,7
0,17	83,9	0,30	36,3	0,43	15,7
0,18	78,7	0,31	34,0	0,44	14,7
0,19	73,9	0,32	31,9	0,45	13,8
0,20	69,2	0,33	29,9	0,46	12,9
0,21	64,8	0,34	28,5	0,47	12,1
0,22	60,8	0,35	26,3	0,48	11,4
0,23	57,0	0,36	24,6	0,49	10,7
0,24	53,4	0,37	23,1	0,50	10,0
0,25	50,1	0,38	21,7	0,51	9,4

Примітка: АТ/ЕТ — час прискорення потоку у вихідному тракті правого шлуночка; ЕТ — час викиду.

Додаток 20

Артеріальний тиск, що відповідає 90-му, 95-му перцентилям, залежно від віку і перцентилу зросту для хлопчиків (Рекомендації експертів робочої групи Національного інституту серця, легень і крові (США))

Вік	Пер- цен- тиль АТ	Систолічний АТ, мм рт.ст.								Діастолічний АТ, мм рт.ст.							
		Перцентиль зросту															
		5 %	10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	95 %	5 %	10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	95 %		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
1	90	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55		
	95	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59		
2	90	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59		
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63		
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63		
	95	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66		
	95	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71		
5	90	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69		
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74		
6	90	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72		
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
7	90	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74		
	95	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
8	90	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75		
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80		

Закінчення додатка 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
9	90	109	110	112	113	115	117	117	117	72	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	117	119	121	121	121	76	77	78	79	80	81
10	90	110	112	113	115	117	118	119	123	73	74	75	76	77	78
	95	114	115	117	119	121	122	123	127	78	79	80	80	81	82
11	90	112	113	115	117	119	120	121	121	74	75	76	77	78	78
	95	116	117	119	121	123	124	125	125	78	79	80	81	82	83
12	90	115	116	117	119	121	123	123	125	75	76	77	78	78	79
	95	119	120	121	123	125	126	127	127	79	80	81	82	83	83
13	90	117	118	120	122	124	125	126	126	75	76	77	78	79	80
	95	121	122	124	126	128	129	130	130	79	80	81	82	83	84
14	90	120	121	123	125	126	128	128	128	76	77	78	79	80	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	132	80	81	82	83	84	85
15	90	123	124	125	127	129	131	131	131	77	78	79	80	81	81
	95	127	128	129	131	133	134	135	135	81	82	83	84	85	86
16	90	125	126	128	130	132	133	134	134	79	80	81	82	82	83
	95	129	130	132	134	136	137	138	138	83	84	85	86	87	87
17	90	128	129	131	133	134	136	136	136	81	81	82	83	84	85
	95	132	133	135	136	138	140	140	140	85	86	87	88	89	89

Додаток 21

Артеріальний тиск, що відповідає 90-му, 95-му перцентильям, залежно від віку і перцентилу зросту для дівчаток (Рекомендації експертів робочої групи Національного інституту серця, легень і крові (США))

Вік	Пер-цен-тиль АТ	Систолічний АТ, мм рт.ст.										Діастолічний АТ, мм рт.ст									
		Перцентиль зросту																			
		5 %	10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	95 %	5 %	10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	95 %						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16						
1	90	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56						
	95	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60						
2	90	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61						
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65						
3	90	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64						
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68						
4	90	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67						
	95	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71						
5	90	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69						
	95	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73						
6	90	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71						
	95	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75						
7	90	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72						
	95	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76						
8	90	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74						
	95	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78						

Закінчення додатка 21

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
9	90	110	110	113	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90	118	118	119	121	122	123	124	76	76	77	78	78	79	80
	95	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	84	85
14	90	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

Додаток 22**Перцентильний розподіл діаметра правого шлуночка**

Маса тіла, кг	Стать	Товщина вільної стінки правого шлуночка, мм						
		3	10	25	50	75	90	97
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,0–2,5	Х	2	3	5	8	10	12	13
	Д	2	3	4	6	8	11	12
2,6–3,0	Х	2	3	5	8	10	12	13
	Д	2	3	5	7	9	11	12
3,1–3,5	Х	2	3	6	8	11	13	14
	Д	2	3	5	7	11	12	13
3,6–4,0	Х	2	3	6	8	12	13	14
	Д	2	3	5	7	11	12	13
4,1–4,5	Х	2	3	6	8	12	13	14
	Д	2	3	5	7	11	12	13
4,6–5,0	Х	2	4	6	8	12	14	14
	Д	2	3	5	8	11	12	13
5,1–6,0	Х	2	4	6	8	12	14	14
	Д	2	3	5	8	12	12	14
6,1–7,0	Х	3	4	6	8	13	14	14
	Д	2	3	6	8	12	13	14
7,1–8,0	Х	3	4	7	8	13	14	14
	Д	2	4	6	8	13	13	14
8,1–9,0	Х	3	4	7	9	13	14	14
	Д	3	4	6	8	13	13	14
9,1–10,0	Х	3	4	7	9	13	14	14
	Д	3	4	6	9	13	14	14
10,1–15,0	Х	4	6	7	8	13	14	14
	Д	3	5	6	9	13	14	14
15,1–20,0	Х	5	7	8	9	13	14	15
	Д	4	6	6	9	13	14	14
20,1–25,0	Х	5	7	9	9	13	14	15
	Д	5	7	7	9	13	13	14
25,1–30,0	Х	6	9	10	11	13	14	15
	Д	5	7	8	10	13	13	14

Закінчення додатка 22

1	2	3	4	5	6	7	8	9
30,1–35,0	Х	7	10	11	12	13	14	16
	Д	6	8	9	10	13	13	14
35,1–40,0	Х	8	10	11	12	13	14	16
	Д	7	9	10	10	13	13	14
40,1–45,0	Х	8	11	11	12	13	14	16
	Д	7	9	10	11	13	13	14
45,1–50,0	Х	9	11	12	13	14	15	16
	Д	8	10	11	12	13	13	15
50,1–55,0	Х	9	11	12	13	14	15	17
	Д	8	10	11	12	13	13	15
55,1–60,0	Х	10	12	12	13	14	15	17
	Д	8	10	11	12	13	13	15

Додаток 23**Перцентильний розподіл товщини вільної стінки правого шлуночка**

Маса тіла, кг	Стать	Товщина вільної стінки правого шлуночка, мм						
		3	10	25	50	75	90	97
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,0–2,5	Х	1	1	2	2	2	3	3
	Д	1	1	1	2	2	2	3
2,6–3,0	Х	1	1	2	2	2	3	3
	Д	1	1	1	2	2	2	3
3,1–3,5	Х	1	2	2	2	2	3	3
	Д	1	1	2	2	2	2	3
3,6–4,0	Х	1	2	2	2	2	3	3
	Д	1	1	2	2	2	3	3
4,1–4,5	Х	1	2	2	2	2	3	3
	Д	1	1	2	2	2	3	3
4,6–5,0	Х	1	2	2	2	3	3	3
	Д	1	1	2	2	2	3	3

Закінчення додатка 23

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5,1–6,0	Х	1	2	2	2	3	3	3
	Д	1	2	2	2	2	3	3
6,1–7,0	Х	1	2	2	2	3	3	3
	Д	1	2	2	2	3	3	3
7,1–8,0	Х	1	2	2	2	3	3	3
	Д	1	2	2	2	3	3	3
8,1–9,0	Х	1	2	2	2	3	3	3
	Д	1	2	2	2	3	3	3
9,1–10,0	Х	1	2	2	2	3	3	4
	Д	1	2	2	2	3	3	3
10,1–15,0	Х	1	2	2	2	3	3	4
	Д	1	2	2	2	3	3	3
15,1–20,0	Х	2	2	2	3	3	3	4
	Д	1	2	2	3	3	3	3
20,1–25,0	Х	2	2	2	3	3	3	4
	Д	1	2	2	3	3	3	3
25,1–30,0	Х	2	2	2	3	3	3	4
	Д	1	2	2	3	3	3	3
30,1–35,0	Х	2	2	2	3	3	3	4
	Д	1	2	2	2	3	3	3
35,1–40,0	Х	2	2	2	3	3	3	4
	Д	1	2	2	3	3	3	4
40,1–45,0	Х	2	2	3	3	3	3	4
	Д	2	2	2	3	3	3	4
45,1–50,0	Х	2	2	3	3	3	3	4
	Д	2	2	2	3	3	3	4
50,1–55,0	Х	2	2	3	3	3	3	4
	Д	2	2	2	3	3	3	4
55,1–60,0	Х	2	2	3	3	3	3	4
	Д	2	3	3	3	3	4	

Еталони відповідей на тестові завдання

Розділ 2	Розділ 3	Розділ 4	Розділ 6	Розділ 7	Розділ 10
1 — С	1 — С	1 — А	1 — D	1 — D	1 — Е
2 — С	2 — Е	2 — А	2 — А	2 — А	2 — Е
3 — D	3 — Е	3 — Е	3 — Е	3 — С	3 — А
4 — В	4 — А	4 — Е	4 — А	4 — D	4 — D
5 — D	5 — С	5 — В	5 — Е	5 — А	5 — А
6 — Е	6 — D	6 — А	6 — Е		6 — С
7 — А	7 — А	7 — Е	7 — С		7 — В
8 — В	8 — С	8 — D	8 — Е		
		9 — С			

Література

1. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia / H. Wang, K.R. St Julien, D.K. Stevenson [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — № 132. — P. 290.
2. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI / M.J. Cerro, S. Abman, G. Diaz [et al.] // *Pulm Circ*. — 2011. — № 1. — P. 286-298.
3. A critical regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in hyperoxia-induced injury in the developing murine lung / H. Sun, R. Choo-Wing, S. Angara [et al.] // *PLoS ONE*. — 2013. — № 8. — P. 605-660.
4. A potential role of the JNK pathway in hyperoxia-induced cell death, myofibroblast transdifferentiation and TGF-beta 1-mediated injury in the developing murine lung / A. Li, R. Choo-Wing, H. Sun [et al.] // *BMC Cell Biology*. — 2011. — № 12. — P. 12.
5. Abman S.H. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. [Electronic resource] / S.H. Abman, D.D. Ivy // *Curr. Opin. Pediatr*. — 2011. — Vol. 23(3) — P. 298-304. Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572384>
6. Adatia I. Clinical trials in neonates and children: Report of the pulmonary hypertension academic research consortium pediatric advisory committee / I. Adatia, S.G. Haworth, M. Wegner [et al.] // *Pulm. Circ*. — 2013. — Vol. 3(1). — P. 252-266.
7. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. / V.V. McLaughlin, R.L. Benza, L.J. Rubin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2010. — № 55. — P. 1915-1922.
8. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm / H. Clemm, O. Roksund, E. Thorsen [et al.] // *Pediatrics*. — 2012. — № 129. — P. 97-105.

9. Agostini C. Stem cell therapy for chronic lung diseases: hope and reality / C. Agostini // *Respiratory Medicine*. — 2010. — № 104(1). — P. 86-91.
10. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats / T. Van Haaften, R. Byrne, S. Bonnet [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2009. — № 180(11). — P. 1131-1142.
11. Akogmalm A. Role of CXC chemokine receptor-2 in a murine of bronchopulmonary dysplasia / A. Akogmalm // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. — 2012. — № 47(6). — P. 746-758.
12. Alleman B.W. Individual and center-level factors affecting mortality among extremely low birth weight infants / B.W. Alleman, E.F. Bell, L. Li [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 132(1). — P. 175-184.
13. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia / S. Ghanta, K.T. Leeman, H. Christou // *Seminars in Perinatology*. — 2013. — № 37(2). — C. 115.
14. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort / I.S. Santos, A. Matijasevich, M.F. Silveira [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2008. — № 22(4). — P. 350-359.
15. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms / B.C. Cakmak, S. Calkavur, F. Ozkinay [et al.] // *Pediatrics International*. — 2012. — № 54. — P. 863-868.
16. Augello A. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells / A. Augello, C. De Bari [et al.] // *Hum. Gene Ther.* — 2010. — № 21. — P. 1226-1238.
17. Autocrine production of TGF-beta1 promotes myofibroblastic differentiation of neonatal lung mesenchymal stem cells / A.P. Popova, P.D. Bozyk, A.M. Goldsmith [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2010. — № 298. — P. 735-743.
18. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in urea-plasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose / R.M. Viscardi, A.A. Othman, H.E. Hassan [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — № 57. — P. 2127.
19. Barst R.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension / D.D. Ivy, G. Gaitan, A. Szatmari [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125(2). — P. 324-334.

20. Barst R.J. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management / M.D. McGoon, C.G. Elliott, A.J. Foreman [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125(1). — P. 113-122.

21. Barst R.J. Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development // *Heart*. — 2010. — Vol. 96(17). — P. 1337-1338.

22. Barst R.J. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults / S.I. Ertel, M. Beghetti, D.D. Ivy [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37(3). — P. 665-677.

23. Barst R.J. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension / G. Agnoletti, A. Fraisse, J. Baldassarre [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* — 2010. — Vol. 31(5). — P. 598-606.

24. Barts R. A randomized, double-blind, placebo controlled, dose ranging, parallel group study of oral sildenafil in the treatment of children, aged 1–17 years, with pulmonary hypertension / R. Barts, D.D. Ivy // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125 — P. 324-334.

25. Batton B. Use of antihypertensive therapies in extremely preterm infants / B. Batton, L. Li, N.S. Newman [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131(6). — P. 1865-1873.

26. Berger R.M. Clinical features of pediatric pulmonary hypertension: a registry study / M. Beghetti, T. Humpl, G.E. Raskob [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379(9815). — P. 537-546.

27. Bernard E. Echocardiography Pocket Guide: The Transthoracic Examination / Bernard E., Rivero J.M. [et al.] // *Lancet*. — 2012. — 336 p.

28. Bhandari A. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, V. Bhandari // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — № 14. — P. 173-179.

29. Bhandari V. The potential of non-invasive ventilation to decrease BPD / V. Bhandari // *Semin Perinatol.* — 2013. — № 37. — P. 108-114.

30. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats / J. W. Huh, S.Y. Kim, J.H. Lee [et al.] // *American Journal of Physiology*. — 2011. — № 301. — P. 255-266.

31. Bone marrow-derived angiogenic cells restore lung alveolar and vascular structure after neonatal hyperoxia in infant mice / V. Balasubramaniam, S.L. Ryan, G.J. Seedorf [et al.] // *American Journal of Physiology*. — 2010. — № 298(3). — P. 315-323.

32. Bose C.L. Blood protein concentrations in the first two postnatal weeks that predict bronchopulmonary dysplasia among infants born

before the 28th week of gestation / C. Bose, M. Laughon, E.N. Allred // *Pediatr. Res.* — 2011. — Vol. 69(4). — P. 347-353.

33. Bose C.L. Systemic inflammation associated with mechanical ventilation among extremely preterm infants / C.L. Bose, M.M. Laughon, E.N. Allred [et al.] // *Cytokine*. — 2013. — Vol. 61(1). — P. 315-322.

34. Botet F. Trends in survival among extremely-low-birth weight infants (less than 1000g) without significant bronchopulmonary dysplasia / F. Botet // *BMC Pediatrics*. — 2012. — № 12. — P. 1-7.

35. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. / K.A. Tropea, E. Leder, M. Aslam [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2012. — № 302. — P. 829-837.

36. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants [Electronic resource] / G. Ng, O. da Silva, A. Ohlsson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2012. — № 6. — Retrived from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003059>

37. Bronchopulmonary dysplasia / R.L. Kair, D.T. Leonard, J.M. Anderson [et al.] // *Pediatrics in Review*. — 2012. — № 33. — P. 255.

38. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical grading in relation to ventilation/perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography [Electronic resource] / M. Kjellberg, K. Björkman, M. Rohdin [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* — 2013. — Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359534>

39. [gov/pubmed/23359534](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359534)

40. Cell Therapy for Lung Diseases / A. Michael Matthay, P. Anversa, J. Bhattacharya [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2013. — № 188(3). — P. 370.

41. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Hartling, Y. Liang, T. Lacaze-Masmonteil // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 2012. — № 97(1). — P. 8-17.

42. Chorioamnionitis stimulates angiogenesis in saccular stage fetal lungs via CC chemokines / J.D. Miller, J.T. Benjamin, R. David [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2010. — № 298. — P. 637-645.

43. Chun S. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection / S. Chun, M.D Kim // *Korean. J. Pediatr.* — 2010. — № 53(1). — P. 14-20.

44. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants / R. Ozdemir, O. Erdevе, E.A. Dizdar [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — № 128. — P. 1496-1501.

45. Cohen-Wolkowicz M. Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections / M. Cohen-Wolkowicz, B. Poindexter, M. Bidegain [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 55(11). — P. 1495-1502.

46. Cole F.S. NIH consensus development conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants / F.S. Cole, C. Alleyne, J.D.E. Barks [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127(2) — P. 363-369.

47. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis / Y. Bai, L. Sun, S. Hu [et al.] // Cardiology. — 2011. — № 120. — P. 157-165.

48. Concise Review: Deconstructing the lung to reveal its regenerative potential / J. L. McQualter, I. Bertoncello // Stem Cells. — 2012. — № 30. — P.811-816.

49. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: Role of paracrine soluble factors. / J.W. Lee, X. Fang, A. Krasnodemb-skaya [et al.] // Stem Cells. — 2011. — № 29. — P. 913-919.

50. Could mean platelet volume predict developing of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome? / S. Nourripor, H. Tabasizadeh, A. Afjehi [et al.] // Iranial Jornal of Neonayology. — 2013. — № 4(3). — P. 35-41.

51. De Jesus L.C. Risk factors for post-neonatal intensive care unit discharge mortality among extremely low birth weight infants / L.C. De Jesus, A. Pappas, S. Shankaran [et al.] // J. Pediatr. — 2012. — Vol. 161(1). — P. 70-74.

52. De Jesus L.C. Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation / L.C. De Jesus, A. Pappas, S. Shankaran [et al.] // J. Pediatr. — 2013. — Vol. 163(1). — P. 55-60.

53. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study / N. Rayjada, L. Barton, L.S. Chan [et al.] // Neonatology. — 2012. — № 102. — P. 287-292.

54. Development of Sucking Patterns in Pre-Term Infants with Bronchopulmonary Dysplasia / S.P. da Costa, C.P. van der Schans, M.J. Zweens [et al.] // Neonatology. — 2010. — № 98(3). — P. 268-277.

55. Diffuse lung disease in children: Summary of a scientific conference / A. Hamvas, R. Deterding, W.E. Balch [et al.] // Pediatric Pulmonology. — 2013. — № 48(11). — P. 1078.

56. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease [Electronic resource] / A. Stewart,

L.P. Brion, I. Ambrosio-Perez // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011. — № 9. — Retrived from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001817>

57. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very lowbirth weight pretermneonates [Electronic resource] / V.S. Shah, A. Ohlsson, H.L. Halliday [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — № 5. — Retrived from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001969>.

58. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation / J.L. Slaughter, T. Pak-rashi, D.E. Jones [et al.] // J. Perinatol. — 2011. — № 31. — P. 635-640.

59. Edward E. Penn Medicine News / How to Make a Lung: Cell-Regeneration Molecules Essential Signals for Early Lung Development, Penn Study Finds [Electronic resource] / E. Edward // News Release — 2009. — Retrived from: <http://www.uphs.upenn.edu/news/>

60. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents / S.J. Kotecha, W.J. Watkins, S. Paranjothy [et al.] // Thorax. — 2012. — № 67. — P. 54-61.

61. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact extremely premature infants in the post surfactant era / E. Kaplan, E.B. Yishay, D. Prais [et al.] // Chest. — 2012. — № 142(3). — P. 725-733.

62. Epigenetics and the developmental origins of lung disease / L.A. Joss-Moore, K.H. Albertine, R.H. Lane // Molecular Genetics and Metabolism. — 2011. — № 104. — P. 61-66.

63. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very preterm / M. Filippone, G. Bonetto, M. Corradi [et al.] // European Respiratory Journal. — 2012. — № 40(5). — P. 1253-1259.

64. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: Linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia / J.R. Tang, S.A. Karumanchi, G. Seedorf [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2012. — № 302. — P. 36-46.

65. Farrow K.N. Sildenafil therapy for bronchopulmonary dysplasia: not quite yet / K.N. Farrow, R.H. Steinhorn // — 2012. — № 32. — P. 1-3.

66. Fgf10 gene expression is delayed in the embryonic lung mesenchyme in the adriamycin mouse model / P. Hajduk, P. Murphy, P. Puri // Pediatric Surgery International. — 2010. — № 26(1). — P. 23-27.

67. Filippone M. On early life risk factors for COPD / M. Filippone, E. Baraldi // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2011. — № 183(3). — P. 415-416.

68. Freed C. Tension pneumothorax at anaesthetic induction in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia [Electronic resource] / C. Freed, R. Guha // *BMJ Case Reports*. — 2012. — Retrived from: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-006386.abstract>

69. Fung M.E. Stem cell-based therapy for neonatal lung disease: it is in the juice / E.M. Fung, B. Thebaud // *Pediatric Research*. — 2013. — № 4. — P. 198.

70. Gli2 influences proliferation in the developing lung through regulation of cyclin expression / M. Rutter, J. Wang, Z. Huang et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2010. — № 42(5). — P. 615-625.

71. Greenough A. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia / A. Greenough // *Jornal of perinatal medicine*. — 2013. — № 41(1). — P. 119-126.

72. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy / J.E. Balinotti, V.C. Chakr, C. Tiller et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2010. — № 181(10). — P. 1093-1097.

73. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2009. — № 30. — C. 2493-2537.

74. Haddad I.Y. Stem cell transplantation and lung dysfunction / I.Y. Haddad // *Current Opinion in Pediatrics*. — 2013. — № 25(3). — C. 350.

75. Harding R. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood / Harding R., Maritz G. // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. — 2013. — № 17. — P. 67-72.

76. Hill K.D. Sildenafil Exposure and Hemodynamic Effect After Stage II Single-Ventricle Surgery / K.D. Hill, R.D. Tunks, P.C. Barker [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14(6). — P. 593-600.

77. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study / N. Plakkal, A.S. Soraisham, C. Trevenen [et al.] // *J. Perinatol.* — 2013. — № 33. — P. 441.

78. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair / Y. Moodley, S. Ilancheran, C. Samuel

et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — № 182(5). — P. 643-651.

79. Human amnion epithelial cells as a treatment for inflammation-induced fetal lung injury in sheep / P. Vosdoganes, R.J. Hodges, R. Lim [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2011. — № 205(2). — P. 26-33.

80. Human amnion epithelial cells prevent bleomycin-induced lung injury and preserve lung function / S. Murphy, R. Lim, H. Dickinson [et al.] // Cell Transplantation. — 2011. — № 20. — P. 909-923.

81. Human amniotic fluid stem cells protect rat lungs exposed to moderate hyperoxia / D. Grisafi, M. Pozzobon, A. Dedja [et al.] // Pediatric Pulmonology. — 2013. — № 48(11). — P. 1070.

82. Human endothelial progenitor cells isolated from COPD patients are dysfunctional / X. Liu, C. Xie // Molecular and Cellular Biochemistry — 2012. — № 363. — P. 53-63.

83. Hydralazine in infants with persistent hypoxemic respiratory failure. [Electronic resource] / A. Kawaguchi, T. Isayama, R. Mori [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews — 2013. — № 2. — Retrived from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009449>

84. Hydrocortisone Treatment for Bronchopulmonary Dysplasia and Brain Volumes in Preterm Infants / K.J. Kersbergen, L.S. de Vries, B.J.M. van Kooij, [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2013. — № 163(3). — P. 666-671.

85. Hyperoxia and interferon- γ -induced injury in developing lungs occur via Cox2 and the ER stress dependent pathway / R. Choo-Wing, M.A. Syed, A. Harijith, [et al.] // Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. — 2013. — № 48. — P. 479-757.

86. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy / H.A. Ghofrani, N.W. Morrell, M.M. Hoeper [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — № 182. — P. 1171-1177.

87. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates / M.C. Walsh, Q. Yao, P. Gettner [et al.] // Pediatrics. — 2004. — № 114. — P. 1305-1311.

88. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health / M. O'Reilly, F. Sozo, R. Harding // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2013. — № 40(11). — P. 765-773.

89. Impaired colony-forming capacity of circulating endothelial progenitor cells in patients with emphysema / E.K. Kim, J.H. Lee,

H.C. Jeong [et al.] // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. — 2012. — № 227. — P. 321-331.

90. Inhibition of Wnt/beta-catenin/CREB binding protein (CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis / W.R. Jr Henderson, E.Y. Chi, X. Ye [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — № 107. — P. 14309-14314.

91. Interactions between NF- κ B and SP3 Connect Inflammatory Signaling with Reduced FGF-10 Expression / B.J. Carver, E.J. Plosa, A.M. Stinnett [et al.] // J. Biol. Chem. — 2013. — № 288. — P. 15318-15325.

92. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants / N. Ambalavanan, M. Walsh, G. Bobashev [et al.] // Pediatrics. — 2011. — № 127. — P. 106-116.

93. Intratracheal transplantation of human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells dose-dependently attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats / Y.S. Chang, S.J. Choi, D.K. Sung [et al.] // Cell Transplantation. — 2011. — № 20. — P. 1843-1854.

94. Isolation and characterization of murine multipotent lung stem cells / A.E. Hegab, H. Kubo, N. Fujino [et al.] // Stem Cells and Development. — 2010. — № 19(4). — P. 523-535.

95. Isolation of tracheal aspirate mesenchymal stromal cells predicts bronchopulmonary dysplasia / A.P. Popova, P.D. Bozyk, J.K. Bentley [et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 126. — P. 1127-1133.

96. Iyatani S. Increasing volume of tracheal aspirate fluid predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / S. Iyatani // Early human development. — 2013. — № 89(2). — P. 113-117.

97. Ivy D.D. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings / E.B. Rosenzweig, J.C. Lemarie, M. Brand [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 106(9). — P. 1332-1338.

98. Jobe A.H. The new bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // Current Opinion in Pediatrics. — 2011. — № 23(2). — P. 167-172.

99. Jobe A.H. What is BPD in 2012 and what will BPD become? / A.H. Jobe // Early Hum Dev. — 2013. — № 2. — P. 27-28.

100. Jobe A.H. What is BPD in 2012 and what will BPD become? / A.H. Jobe // Early Hum. Dev. — 2013. — № 2. — P. 27-28.

101. Kim C.S. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection / Kim C.S. // Korean. J. Pediatr. — 2010. — № 53(1). — P. 14-20.

102. Kitterman N. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanooids / A. Poms,

D.P. Miller, S. Lombardi [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2012. — Vol. 87(9). — P. 825-834.

103. Klier G. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-brithweight infants / G. Klier // American journal of Obstetrics and Ginecology. — 2013. — № 208(2). — P. 225-233.

104. Landry J.S. Validation of ICD-9 diagnostic codes for bronchopulmonary dysplasia in Qubetcs provintial health care databases / J.S. Landry // Chronic deases and injures in Canada. — 2012. — № 33(1). — P. 47-52.

105. Late administration of surfactant replacement therapy increases surfactant protein-B content: a randomized pilot study / R.L. Keller, J.D. Merrill, D.M. Black et al. // Pediatr. Res. — 2012. — № 72. — P. 613.

106. Laughon M.M. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2011. — Vol. 183(12) — P. 1715-1722.

107. Laughon M. Patent ductus arteriosus management: what are the next steps? / M. Laughon, C. Bose, W.E. Benitz [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 157(3). — P. 355-357.

108. Laughon M.M. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183(12). — P. 1715-1722.

109. Long-term outcome of human cord blood-derived hematopoietic progenitor cells in murine lungs / M.E. De Paepe, Q. Mao, S. Chu [et al.] // Experimental Lung Research. — 2013. — № 39(2). — P. 59.

110. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The EPICure study / J. Fawke, S. Lum, J. Kirby [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — № 182(2). — P. 237-245.

111. Massie S.E. Development of a proxy-reported pulmonary outcome scale for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia [Electronic resource] / S.E. Massie, S. Tolleson-Rinehart, D.A. DeWalt [et al.] // Health Qual Life Outcomes. 2011 Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791099>

112. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / A.R. Hansen, C.M. Barnes, J. Folkman [et al.] // J. Pediatrics. — 2010. — № 156. — P. 532.

113. Mean platelet volume in very preterm infants: A predictor of morbidities? / F.C. Ekmez, F. Canaplot, I. Tanju [et al.] / *Journal of pediatrics and child health*. — 2010. — № 46. — P. 784-795.

114. Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis / O. Gunebakmaz, M.G. Kaya, E.G. Kaya [et al.] // *Int. J. Infect Dis*. — 2010. — № 14(11). — P. 982-985.

115. Melnick L. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension / R.J. Barst, C.A. Rowan, D. Kerstei [et al.] // *Am. J. Cardiol*. — 2010. — Vol. 105(10). — P. 1485-1489.

116. Mercier C. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial / C. Mercier, H. Hummler, X. Durrmeyer [et al.] // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 376(9738) — P. 346-354.

117. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. / G. Hansmann, A. Fernandez-Gonzalez, M. Aslam // *Pulmonary circulation*. — 2012. — № 2(2). — P. 170-181.

118. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension / B.D. Fox, A. Shimony, D. Langleben // *Am. J. Cardiol*. — 2011. — № 108. — P. 1177-1182.

119. Meyer M.P. Bronchopulmonary Dysplasia and Erythropoietin / M.P. Meyer / *Neonatology*. — 2013. — № 103. — P. 123.

120. Minoo P. Cross-talk between transforming growth factor- β and Wingless / Int pathways in lung development and disease / P. Minoo, Li Changgong // *Int. J. Biochemical Cell Biol*. — 2010. — № 42(6). — P. 809-812.

121. Mourani P.M. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond / P.M. Mourani, S.H. Abman // *Curr. Opin. Pediatr*. — 2013. — № 25. — P. 329.

122. Narang I. Review series: what goes around, comes around: childhood influences on later lung health? Long-term follow-up of infants with lung disease of prematurity / I. Narang // *Chronic Respiratory Disease*. — 2010. — № 7. — P. 259-269.

123. Natarajan G. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition / G. Natarajan, A. Pappas, S. Shankaran [et al.] // *Early Hum. Dev*. — 2012. — Vol. 88(7). — P. 509-515.

124. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis / I. Streimish, M. Bizzarro, V. Northrup [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. — 2012. — № 31. — P. 777-781.

125. Neutrophil CD64 with hematological criteria for diagnosis of neonatal sepsis / I. Streimish, M. Bizzarro, V. Northrup [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2013. — № 3. — P. 9-17.

126. Noninvasive assessment of murine pulmonary arterial pressure: Validation and application to models of pulmonary hypertension / H.B. Thibault, B. Kurtz, M.J. Raher [et al.] // Circ. Card. Imaging. — 2010. — № 3. — P. 157-163.

127. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants / P. Nuntnarumit, A. Khositseth, P. Thannomsingh // J. Perinatol. — 2009. — № 29(2). — P. 137-142.

128. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD / E.B. Broström, P. Thunqvist, G. Adenfelt [et al.] // Respiratory Medicine. — 2010. — № 104(3). — P. 362-370.

129. O'Reilly M. Using Cell-Based Strategies to Break the Link between Bronchopulmonary Dysplasia and the Development of Chronic Lung Disease in Later Life [Electronic resource] / M. O'Reilly, T. Bernard // Pulmonary Medicine. — 2013. — Retrived from: <http://www.hindawi.com/journals/pm/2013/874161/>

130. Outcomes of Children With Severe Bronchopulmonary Dysplasia Who Were Ventilator Dependent at Home / A.I. Cristea, A.E. Carroll, S.D. Davis [et al.] // Pediatrics. — 2013. — № 132. — P. 727-734.

131. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model / A.M. Katsha, S. Ohkouchi, H. Xin [et al.] // Molecular Therapy. — 2011. — № 19(1). — P. 196-203.

132. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant / E.G. Shannon Hamrick, G. Hansmann // Pediatrics. — 2010. — № 125(5). — P. 1020-1030.

133. Philip A.G.S. Bronchopulmonary Dysplasia: Then and Now / A.G.S. Philip // Neonatology. — 2012. — № 120. — P. 1-8.

134. Pickering L.K. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases [Electronic resource] / American Academy of Pediatrics. — 2012. Retrived from: <http://www.mhswi.com/files/2008/11/2012-2013-Synagis-Authorization-Guidelines.pdf>

135. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus / K. Echtler, K. Stark, M. Lorenz [et al.] // Nat. Med. — 2010. — № 16(1). — P. 75-82.

136. Polglase GR Ventilation-mediated injury after preterm delivery of *Ureaplasma parvum* colonized fetal lambs / N.H. Hillman, J.J. Pillow, I. Nitsos [et al.] // *Clinics in Perinatology*. — 2010. — № 37(2). — P. 393-409.

137. Popova A. Mechanisms of Bronchopulmonary Dysplasia [Electronic resource] / A. Popova // *J. Cell Commun.* — 2013. — Retrived from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12079-013-0190-x#page-1>

138. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants / M.M. Laughon, J.C. Langer, C.L. Bose [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — № 183(12). — P. 1715-1722.

139. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Bhat, A.A. Salas, C. Foster [et al.] // *Pediatrics*. — 2012. — № 129. — P. 682.

140. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Bhat, A.A. Salas, C. Foster [et al.] // *Pediatrics* — 2012. — № 129. — P. 682-689.

141. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry / D.B. Badesch, G.E. Raskob, C.G. Elliott [et al.] // *Chest*. — 2010. — № 137. — P. 376-387.

142. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / S.K. Berkelhamer, K.K. Mestan, R.H. Steinhorn // *Seminars in Perinatology*. — 2013. — № 37(2). — C. 124.

143. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H.S. An, E.J. Bae, G.B. Kim [et al.] // *Korean Circ. J.* — 2010. — № 40. — C. 131-136.

144. Pulmonary Pathology in Thyroid Transcription Factor-1 Deficiency Syndrome / C. Galambos, H. Levy, C.L. Cannon [et al.] // *Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2010. — № 23(1). — P. 46-51.

145. Rayjada N. Decrease in incidence of BPD with Erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study / N. Rayjada // *Neonatology*. — 2012. — № 102(4). — P. 287-292.

146. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedules United States, 2012 [Electronic resource] / COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 129(2). — P. 385-994. Retrived from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/385.full.pdf>

147. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm / A. Ralser, W. Mueller, C. Haberland [et al.] // *Acta Paediatrica*. — 2012. — № 101(1). — P. 1-5.

148. Relationship between Mean Platelet Volume and Bronchopulmonary Dysplasia and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Neonates / N.F. Hussein, N.S. EL Helaly, A. Eman // *Journal of American Science*. — 2012. — № 8(5). — P. 324-339.

149. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity / P.L. Davies, O.B. Spiller, M.L. Beeton [et al.] // *Thorax*. — 2010. — № 65. — P. 246.

150. Rhein L.M. Management of Severe Chronic Lung Disease of Prematurity [Electronic resource] / L.M. Rhein // *J. Pulmon. Resp. Med.* — 2013. — Retrived from: <http://www.omicsonline.org/management-of-severe-chronic-lung-disease-of-prematurity-2161-105X.S13-001.pdf>

151. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study / H.A. Ghofrani, M.M. Hoeper, M. Halank [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2010. — № 36. — P. 792-799.

152. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / D.H. Kim, H.S. Kim, C.W. Choi [et al.] // *Neonatology*. — 2012. — № 101. — P. 40-46.

153. Rose M. Viscardi Ureaplasma Species: Role in Diseases of Prematurity MDClinics in Perinatology / M. Rose // *Pediatr. Res.* — 2010. — № 67(6). — P. 630-635.

154. Sachdev V. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom // G.J. Kato, J.S. Gibbs, R.J. Barst [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124(13). — P. 1452-1460.

155. Schulzke S.M. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia / S.M. Schulzke, J.J. Pillow // *Paediatric Respiratory Reviews*. — 2010. — № 11(3). — P. 143-148.

156. Severe Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection Presenting with Colitis, Pneumonitis and Sepsis-Like Syndrome in an Extremely Low Birthweight Infant / C. Fischer, P. Meylan, M. Bickle Graz [et al.] // *Neonatology*. — 2010. — № 97. — P. 339-345.

157. Short-Term Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Preterm Neonates: Reason for Concern? / G. Natarajan, S. Chawla, S. Aggarwal // *Am. J. Perinatol.* — 2010. — № 27(6). — P. 431-437.

158. Small molecular modulation of macrophage migration inhibitory factor in the hyperoxia-induced mouse model of bronchopulmonary

dysplasia / H. Sun, R. Choo-Wing [et al.] // *Fan Respir Res.* — 2013. — № 14. — P. 27.

159. Smith P.B. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants / P.B. Smith, N. Ambalavanan, L. Li [et al.] // *Pediatrics.* — 2012. — Vol. 129(6). — P. 1508-1516.

160. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases / D.J. Weiss, I. Bertoncello, Z. Borok [et al.] // *Am. Thorac. Soc.* — 2011. — № 8. — P. 223-272.

161. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases / V. Sueblinvong, D.J. Weiss // *Translational Research.* — 2010. — № 156(3). — P. 188-205.

162. Stephens B.E. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants / B.E. Stephens, C.M. Bann, V.E. Watson // *J. Dev. Behav. Pediatr.* — 2012. — Vol. 33(7). — P. 535-541.

163. Sueblinvong V. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases / V. Sueblinvong, D.J. Weiss // *Translational Research.* — 2010. — № 156(3). — P. 188-205.

164. Susceptibility of the aging lung to environmental injury / L. Wang, F.H.Y. Green, S.M. Smiley-Jewell et al. // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2010. — № 31(5). — P. 539-553.

165. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension / R.J. Barst, R.J. Oudiz, A. Beardsworth et al. // *J. Heart Lung Transplant.* — 2011. — № 30. — P. 632-643.

166. Takatsuki S. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension / Takatsuki S., Calderbank M., Ivy D.D. // *Pediatr. Cardiol.* — 2012. — Vol. 33(5) — P. 683-688.

167. Tang J.R. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia / J.R. Tang // *American Journal of Physiology lung cellular and Molecular Physiology.* — 2012. — № 302(1). — P. 36-46.

168. Temporal quantification of oxygen saturation ranges: An effort to reduce hyperoxia in the neonatal intensive care unit / M.J. Bizzarro, F.-Y. Li, K. Katz, V. Northrup [et al.] // *J. Perinatol.* — 2013. — № 26. — P. 56-62.

169. Therapeutic interventions and short-term outcomes for infants with severe bronchopulmonary dysplasia born at < 32 weeks gestation /

M.A. Paemla, T.R. Grover, B. Broraski // *Journal of perinatology*. — 2013. — № 33. — P. 887-881.

170. The EPICure Study: Association between hemodynamics and lung function at 11 years after extremely preterm birth / C.E. Bolton, J. Stocks, E. Hennessy [et al.] // *Journal of Pediatrics*. — 2012. — № 161(4). — P. 595-601.

171. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm / L. Welsh, J. Kirkby, S. Lum [et al.] // *Thorax*. — 2010. — № 65 (2). — P. 165-171.

172. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. / S. Yazici, M. Yazici, B. Erer [et al.] // *Platelets*. — 2010. — № 21(2). — P. 122-125.

173. The promise of stem cells in bronchopulmonary dysplasia / M. O'Reilly, B. Thébaud // *Seminars in Perinatology*. — 2013. — № 37(2). — P.79.

174. The role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the prevention of hyperoxia-induced lung injury in newborn mice / X. Zhang, H. Wang, Y. Shi [et al.] // *Cell Biology International*. — 2012. — № 36. — P. 589-594.

175. Thébaud B. Chronic Lung Disease in the Neonate: Past, Present, and Future / B. Thebaud // *NeoReviews*. — 2013. — № 14(5). — C. 252.

176. Tracheostomy placement in infants with bronchopulmonary dysplasia: Safety and outcomes / G. Mandy, M. Malkar, S.E. Welty [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2013. — № 48. — P. 245-249.

177. Transcription factor GATA-6 is expressed in quiescent myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis / O. Leppäranta, V. Pulkkinen, K. Koli [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2010. — № 42(5). — P. 26-32.

178. Transplantation of human embryonic stem cell-derived alveolar epithelial type II cells abrogates acute lung injury in mice / D. Wang, J.E. Morales, D.G. Calame [et al.] // *Molecular Therapy*. — 2010. — № 18(3). — P. 625-634.

179. Trembath A. Comparative Effectiveness of 3 Surfactant Preparations in Premature Infants [Electronic resource] / A. Trembath, C.P. Hornik, R. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* — 2013. Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769501>

180. Trembath A. Predictors of bronchopulmonary dysplasia / A. Trembath, M.M. Laughon // *Clin. Perinatol.* — 2012. — Vol. 39(3). — P. 585-601.

181. Tropea K. Current Pharmacologic Approaches for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia [Electronic resource] / K. Tropea, H. Christou // International Journal of Pediatrics. — 2012. — Retrived from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/598606>

182. Validation of high-resolution echocardiography and magnetic resonance imaging vs. high-fidelity catheterization in experimental pulmonary hypertension / D. Urboniene, I. Haber, Y.H. Fang [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2010. — № 299. — P. 401-412.

183. Van Marter L.J. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? [Electronic resource] / L.J. Van Marter, K.C. Kuban, E. Allred [et al.] // Arch Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. — 2011. — Vol. 96(1). — P. 20-29. Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736416>

184. Ventilation-mediated injury after preterm delivery of Ureaplasma parvum colonized fetal lambs / Polglase G.R., Hillman N.H., Pil-low J.J. // Clinics in Perinatology. — 2010. — № 37. — P. 393-409.

185. Vitamin A Status After Prophylactic Intramuscular Vitamin A Supplementation in Extremely Low Birth Weight Infants / S. Chabara, D.E. Mayock, J. Zerzan [et al.] // Nutr. Clin. Pract. — 2013. — № 28(3). — P. 381-386.

186. Williams A.R. Mesenchymal stem cells: Biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease / A.R. Williams, J.M. Hare // Circ. Res. — 2011. — № 109. — P. 923-940.

187. Wright C.J. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? / C.J. Wright, H. Kirpalani // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128. — P. 111.

188. Wynn T.A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis / T.A. Wynn // J. Exp. Med. — 2011. — № 208. — P. 1339-1350.

189. Yuji Oba. Efficacy and Safety of Roflumilast in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic source] / Oba Yuji, A. Nazir Lone et al. // Ther. Adv. Resp. Dis. — 2013. — № 7(1). — P. 13-24. Retrived from: <http://www.medscape.com/viewarticle/778885>

190. Агапитов Л.І. Диагностика легочной гипертензии у детей / Л.І. Агапитов, Ю.М. Белозеров // Педиатрия и детская хирургия. — 2010. — Т.1. — С. 87-90.

191. Агашков В.С. Бронхолегенева дисплазія у новонароджених. / В.С. Агашков // Проблеми сучасної науки та освіти. — 2010. — № 4. — С. 83-86.

192. Афанасьева Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьева, С.Л. Кузнецова, Н.А. Юрина. — М.: Медицина, 2006. — 765 с.

193. Березин О.Е. Регуляторы активности матриксных металло-протеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования / О.Е. Березин // Український медичний часопис. — 2011. — № 1(81) — С. 1-3.

194. Беш Л.В. Особливості перебігу рецидивного бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку, які в неонатальний період перенесли розлади дихання / Л.В. Беш, О.І. Мацюра // Акушерство та гінекологія. — 2009. — № 3(15) — С. 5-11.

195. Бронхолегенева дисплазія у недоношених новонароджених: патогенез, клініка, лікування та профілактика (частина 1) [Електронний ресурс] / В.І. Снисарь, О.І. Оболенський, Д.М. Сурков // Здоровье ребенка. — 2013. — № 4(47). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36397>

196. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы / А.С. Панченко, И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2013. — № 1. — С. 175-183.

197. Воеводина Е.В. Течение неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е.В. Воеводина, Т.И. Зубцова, И.В. Костычев // Материалы детского Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2010. — С. 184.

198. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых 2 лет жизни / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева // Педиатрия. — 2010. — № 89(1). — С. 56-60.

199. Володин Н.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. — М.: МДВ, 2010. — 28 с.

200. Волосовец А.П. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей / А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2010. — Т. 2(23). — С. 147-150.

201. Гречанина О.Я. Медична генетика / О.Я. Гречанина, Р.В. Богатирьова, О.П. Волосовець. — К.: Медицина, 2007. — 534 с.

202. Давидова І.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 47 с.

203. Давыдова И.В. Проблемы питания детей с бронхолегочной дисплазией / И.В. Давыдова // Вопросы детской диетологии. — 2009. — № 3. — С. 70-73.

204. Диагностическая значимость определения циклических нуклеотидов в лейкоцитах больных сахарным диабетом 1 и 2 типов [Электронный ресурс] / Дрыгин А.Н., Пастушенков В.Л., Шустов С.Б. та інш. — 2010. — Режим доступа: <http://www.uphs.upenn.edu/news/>

205. Діагностика та диференційна діагностика патології бронхолегеневої системи у дітей методом комп'ютерної фоноспірографії / Майданик В.Г., Хайтович М.В., Глебова Л.П. [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 3. — С. 9-13.

206. Изучение патогенетических механизмов формирования иммунологического ответа у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией [Электронный ресурс] / Ю.А. Батман, Л.В. Натрус, В.В. Павлюченко [та інш.] // Медико-социальные проблемы семьи. — 2013. — № 2(18). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36465>

207. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 548 с.

208. Клименко Т.М. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных / Т.М. Клименко, В.С. Агашков // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1(28). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17614>

209. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України № 149 від 23.03.2008 // Офіційний вісник України. — 2008. — 67 с.

210. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: Автореф. дис... к. мед. наук. — М., 2010. — 20 с.

211. Надання допомоги новонародженим з дихальними розладами: Наказ МОЗ України від 21.08.2008, № 484 // Офіційний вісник України. — 2008. — 56 с.

212. Овсяников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю. Овсяников // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 141-149.

213. Овсянніков Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. — М.: МДВ, 2010. — 151 с.

214. Охотникова Е.Н. Бронхолегочная диспалзия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у

детей / Е.Н. Охотникова, О.В. Шариадзе // Здоровье ребенка. — 2009. — № 5(20). — С. 127-135.

215. Порядок направлення пацієнтів до закладів охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги: Методичні рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України, Український інститут стратегічних досліджень. — К., 2010. — 25 с.

216. Про затвердження Державних санітарних правил норм: Наказ МОЗ України № 294: Гігієнічні вимоги до влаштування та експлуатації рентгеновських кабінетів і проведення рентгенологічних процедур // Офіційний вісник України. — 2007. — № 87. — 38 с.

217. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 // Офіційний вісник України. — 2005. — 42 с.

218. Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні: Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 // Офіційний вісник України. — 2006. — 59 с.

219. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів: Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 // Офіційний вісник України. — 2011. — 39 с.

220. Сенаторова А.В. Характеристика фетального кровообігу та перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених від екстракорпорального запліднення / А.В. Сенаторова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2013. — № 1. — С. 94-96.

221. Сенаторова Г.С. Медико-статистичний аналіз впливу соціально-біологічних факторів пренатального періоду на розвиток бронхолегеневої дисплазії / Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Галдіна І.М. // Вісник наукових досліджень. — 2012. — № 3. — С. 148-150.

222. Сенаторова Г.С. Особенности течения БЛД у детей на современном этапе / Сенаторова Г.С., Логвинова О.Л. // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3(30). — С. 55-60.

223. Сенаторова Г.С. Роль органічного ураження апарату зовнішнього дихання у формуванні та перебігу бронхолегеневої дисплазії доношених / Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Черненко Л.М., Муратов Г.Р., Холодова М.В., Костенко В.В. // Актуаль-

ні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2011. — № 2. — С. 94-96.

224. Сенаторова Г.С. Роль соціальних факторів у психофізичному розвитку дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію / Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Черненко Л.М., Муратов Г.Р., Крижанівська О.М. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2011. — № 2(8). — С. 148-151.

225. Сенаторова Г.С. Спиральна комп'ютерна томографія в діагностиці сучасного перебігу класичної БЛД / Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Черненко Л.М., Озеров А.В. // Перинатологія та педіатрія. — 2011. — № 3(47). — С. 67-68.

226. Синдром срединной расщелины лица / О.С. Третьякова, И.В. Заднипрный, В.И. Кудря [и др.] // Дитячий лікар. — 2010. — № 1(3). — С. 20-28.

227. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения / С.В. Старевская // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса. — М., 2010. — С. 464.

Слова подяки

Безмірно вдячні Вчителю, академіку вищої школи, професору, д.м.н. В.С. Приходько, яка пішла з життя восени 2012 року, за впровадження традицій науково обгрунтованого підходу до лікування дітей з респіраторною патологією в харківській педіатричній школі.

Вдячні ректорові Харківського національного медичного університету проф. В.М. Лісовому за створення умов для проведення наукових досліджень на клінічних базах.

Слова подяки за багаторічну клінічну роботу департаменту охорони здоров'я Харківської області, заступнику головного лікаря з медичної частини Обласної дитячої клінічної лікарні О.М. Пушкар, співробітникам КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», які повірили у проект створення центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії на території клініки та сприяли науково обгрунтованому лікуванню пацієнтів. Підтримка та багаті практичні знання лікарів клініки дозволили спостерігати за розвитком хворих та своєчасно втручатися і коректувати патологічні зміни у стані пацієнтів, співпрацювати з іншими спеціалістами, що, безперечно, вплинуло на рівень допомоги дітям. Дякуємо співробітникам відділення анестезіології та інтенсивної терапії, пульмонологічного та інфекційно-боксованого відділень КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», особисто Н.Н. Яблонській, О.М. Крижанівській, І.М. Галдіній, В.В. Костенко, В.А. Овчаренко, О.П. Помазуновській, О.В. Бондар, Г.А. Золотухиній, С.Б. Долгаревій, В.В. Полякову, медичним сестрам цих відділень, які не тільки брали участь у лікуванні дітей з бронхолегеневою дисплазією, а й максимального сприяли впровадженню новітніх технологій.

Слова подяки кардіологічному центру за допомогу у проведенні досліджень серцево-судинної системи.

Дякуємо співробітникам кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету за підтримку центру й допомогу, особисто Л.Г. Тельновій, Н.Р. Бужинській, Т.Б. Іщенко,

О.В. Омельченко, М.К. Уриваєвій. Висловлюємо щиро подяку Н.С. Титовій, яка спрямувала зусилля на наукове обґрунтування діагностики та лікування БЛД.

Особливо вдячні К.Г. Муратовій та А.Д. Бойченко за допомогу в інструментальній діагностиці порушень серцево-судинної системи у хворих з бронхолегеневою дисплазією, Л.М. Черненко — за підтримку у моніторингу хворих з БЛД.

За щоденну важку працю в ім'я спасіння недоношених новонароджених щиро вдячні проф. Т.М. Кліменко, М.О. Гончарь, О.О. Ризі, І.Ю. Кондратовій, Т.С. Малич, лікарям неонатологам та неонатальним реаніматологам регіонального обласного та міського неонатальних центрів Харківської області, неонатологам та неонатальним реаніматологам Обласної дитячої клінічної лікарні № 1.

Наукове видання

*Сенаторова Ганна Сергіївна,
Логвінова Ольга Леонідівна,
Лапшин Володимир Федорович та ін.*

Бронхолегенева дисплазія: неонатальний та постнеонатальний моніторинг

Навчальний посібник

(Українською мовою)

У навчальному посібнику викладено сучасні погляди на питання онтогенезу респіраторної системи, структури і функції сурфактанту, особливості респіраторної системи недоношеного, етіологію та патогенез формування бронхолегеневої дисплазії, класифікацію захворювання, клінічні лабораторні та інструментальні маркери формування БЛД, профілактику бронхолегеневої дисплазії на неонатальному етапі, особливості перебігу та лікування, діагностику і лікування ускладнень БЛД.

Для навчання лікарів-інтернів за спеціальностями «неонатологія», «педіатрія», слухачів курсів спеціалізації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), курсантів курсів підвищення кваліфікації (спеціальності «неонатологія», «педіатрія»), студентів 6-го курсу педіатричного факультету, як керівництва для щоденної роботи неонатологів, дитячих пульмонологів, педіатрів, лікарів загальної практики, сімейних лікарів, дитячих кардіологів, дитячих анестезіологів.

Підп. до друку 16.01.2015. Формат 60х84/16. Папір крейдований.

Гарнітура «NewtonС». Друк офсет.

Ум. друк. арк. 9,76. Обл.-вид. арк. 9,18.

Тираж 1000 пр.

Видавець Заславський О.Ю.

пр. Ленінський, 25/126, м. Донецьк, 83102

Тел./факс: +38(062) 338-21-11, +38(044) 223-27-42

www.bookvamed.com.ua

www.mif-ua.com, admin@mif-ua.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «РІДЖИ»

вул. Старокиївська, 26а, м. Київ, 04116

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 3790 від 26.05.2010