УДК 616.233/.24-007.17-002.16-053.2-07-08-06(048.8)

**Бронхолегенева дисплазія у дітей: сучасна діагностика,наслідки та їх лікування (up-date 2017)**

Гончарь М.О.1, Сенаторова Г.С.1, Логвінова О.Л.1,2, Муратов Г.Р.1,2.

1Харківський національний медичний університет

2КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»

Для кореспонденції: Логвінова Ольга Леонідівна, доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології, Харківській національний медичний університет, Науки проспект, 4 , м Харків, 61093, Україна, e-mail: [olga.logvinova25@gmail.com](mailto:olga.logvinova25@gmail.com); контактний телефон : (097)3783344.

**Bronchopulmonary dysplasia children: contemporary diagnosis,consequences and treatment (up-date 2017)**

Gonchar M.O.1, Senatorova G.S.1, Logvinova O. L.1,2, Muratov G.R.1,2

1Kharkiv National Medical University

2 "Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital"

For correspondence: Logvinova Olga Leonidovna, doctor of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics № 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Nauky prospect, 4, m. Kharkiv, 61093, Ukraine, e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; Contact phone: (097) 3783344.

**Бронхолегочная дисплазия у детей: современная диагностика, исходы и их лечение(up-date 2017)**

Гончарь М.А.1, Сенаторова А.С.1, Логвинова О.Л.1,2, Муратов Г.Р.1,2.

1Харковський национальный медицинский университет

2КЗОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница»

Для корреспонденции: Логвинова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Науки проспект, 4, г. Харьков, 61093, Украина, e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; контактный телефон: (097) 3783344.

*Резюме.* Стаття присвячена сучасним принципам діагностики лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей основаним на сучасних рекомендаціях Американського торакального та Європейського респіраторного товариств та має на меті надати організаційну основу для оптимального менеджменту пацієнтів. В сучасній світовій літературі бронхолегенева дисплазія розглядається як дифузне паренхіматозне захворювання легень, характерне для недоношених дітей, які потребували штучної вентиляції легень і кисневої терапії гострої дихальної недостатності в неонатальному періоді. Форму і ступень тяжкості бронхолегеневої дисплазії визначають за загальною тривалістю киснезалежності та гестаційним віком. У немовлят захворювання може перебігати з респіраторною дисфункцією, дихальною недостатністю, астма-подібним синдромом, підвищеною сприятливістю до впливу респіраторні інфекції, тютюнового диму, полютантів. Деякі діти мають знижену толерантність до фізичного навантаження з гіперчутливістю до гіпоксії. 25-37% пацієнтів мають легеневу артеріальну гіпертензію. В статті представлені основні скарги дітей з бронхолегеневою дисплазією, особливості анамнезу захворювання та життя; акцентовано питання, на які слід звернути увагу при уточненні анамнезу життя і хвороби у батьків дитини.

Сучасний моніторинг перебігу захворювання включає огляд, аналіз лабораторних і інструментальних даних. Слабку силу рекомендації має оцінка результатів фібробронхоскопії та бодіплетизмографії. При лікуванні дитини з бронхолегеневою дисплазією слід звернути увагу на усунення гіпоксії, оптимізацію нутрітивного статусу, визначення наявності відкритої артеріальної протоки, її гемодинамічної значущості та ї необхідності лікування, специфічну медикаментозну терапію, легеневої гіпертензії. В статі наведено графік спостереження за дитиною з бронхолегеневою дисплазією та показання для госпіталізації хворого, доцільності та користі необхідні для практичної діяльності педіатрів, сімейних лікарів дитячих пульмонологів.

*Ключові слова*: діти, інфанти, бронхолегенева дисплазія, діагностика, лікування, наслідки.

*Резюме.* Статья посвящена современным принципам диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей. Менеджмент основан на современных рекомендациях Американского торакального и Европейского респираторного обществ. Цель публикации – оказать организационную основу для оптимального менеджмента пациентов. В современной мировой литературе бронхолегочная дисплазия рассматривается как диффузное паренхиматозне заболевание легких, характерное для недоношенных детей, которые нуждались в искусственной вентиляции легких и кислородной терапии острой дыхательной недостаточности в неонатальном периоде. Форму и степень тяжести бронхолегочной дисплазии определяют по общей длительности кислородозависимости и гестационному возрасту. У младенцев заболевание может протекать с респираторной дисфункцией, дыхательной недостаточностью, астма-подобным синдромом, повышенной восприимчивостью к воздействию респираторные инфекции, табачного дыма, поллютантов; некоторые дети имеют пониженную толерантность к физической нагрузке с гиперчувствительностью к гипоксии; 25-37% пациентов имеют легочную артериальную гипертензию. В статье представлены основные жалобы детей с бронхолегочной дисплазией, особенности анамнеза заболевания и жизни; акцентированы вопросы, на которые следует обратить внимание при уточнении анамнеза жизни и болезни у родителей ребенка.

Современный мониторинг течения заболевания включает осмотр, оценку лабораторных и инструментальных данных. Слабую силу рекомендаций для детей с бронхолегочной дисплазией имеет анализ данных фибробронхоскопия и бодиплетизмография. Современное лечение бронхолегочной дисплазии включает в устранение гипоксии, оптимизацию нутритивного статуса, определение наличия открытого артериального протока, ее гемодинамической значимости и необходимости лечения; специфическую медикаментозную терапию легочной гипертензии. В статье приведен график наблюдения за ребенком с бронхолегочной дисплазией и показания для госпитализации больного, что целесообразно использовать в практической деятельности педиатров, семейных врачей, детских пульмонологов.

*Ключевые слова:* дети, инфанты, бронхолегочная дисплазия, диагностика, лечение, исходы.

*Resume.* The article is devoted to the modern principles of diagnosis аbronchopulmonary dysplasia (BPD) in children based on the recommendations of the American Thoracic and European Respiratory Society. The article have aim to provide an optimal patient management. In modern world literature, BPD is considered as a diffuse parenchymal lung disease of preterm infants that requiring artificial ventilation and oxygen therapy for acute respiratory failure in the neonatal period. The form and degree of severity of bronchopulmonary dysplasia are determined by the overall duration of oxygen dependence and gestational age. In infants, the disease can run with respiratory dysfunction, respiratory failure, asthma-like syndrome, increased susceptibility to respiratory infections, tobacco smoke, and pollutants. Some children with BPD have low tolerance to physical activity with hypersensitivity to hypoxia. 25-37% of patients have pulmonary arterial hypertension. The articleare focused on which should be paid attention when specifying the anamnesis of life and disease in the parents of the child.

Current monitoring of the disease includes examination, estimates laboratory and instrumental exams. The weak recommendation has an analysis of data from the fibrobronchoscopy and the bodipletismography. Eliminating hypoxia, optimizing the native status, determining the presence of an open arterial duct, specific drug therapy, and the use of vasodilators should be paid attention for treating a child with bronchopulmonary dysplasia. In the article a chart of the monitoring of a child with BPD and indications for hospitalization of the patient, expediency and usefulness are necessary for practicing pediatricians, family doctors of children's pulmonologists.

*Key words:* children, infants, bronchopulmonary dysplasia, diagnostics, treatment, consequences.

**Бронхолегеневадисплазія (БЛД)**– **дифузне паренхіматозне захворювання легень, що є** характерним для недоношених дітей, які потребували штучної вентиляції легень і кисневої терапії гострої дихальної недостатності в неонатальному періоді. БЛД може формуватися у дітей і з менш значущою респіраторною підтримкою [4].

Частота БЛД у дітей ≤ 28 тижнів гестації відносно стабільно зберігається на рівні близько 40% протягом останніх кількох десятиліть [10]. В Сполучених Штатах Америки реєструється 10,000-15,000 нових випадків БЛД на рік, із них приблизно 25% дітей має БЛД-асоційовану легеневу гіпертензію (ЛГ). В Харківської області частота 25-36 на рік вперше встановлених діагнозів БЛД.. Саме легенева гіпертензія є основною причиною смертності дітей з БЛД. Рівень смертності дітей з БЛД за наявності ЛГ досягає 14% -38% [10].

Дана стаття включає рекомендації Американського торакального та Європейського респіраторного товариств та має на меті надати організаційну допомогу та скласти основу для менеджменту пацієнтів в Україні. Сила рекомендацій і якість доказів основана на доказовій базі та представлена в таблиці 1.

Таблиця 1.

Сила рекомендацій і якість доказів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рівень док-ті | Баланс між БЕ і НЕ | Методологічна якість підтримки доказів | Контекст |
| *Сильні рекомендації* | | | |
| ВРД | БЕ > НЕ | Дані узгоджені за результатами РКД | Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів/ обставини; далі результати дослідження навряд чи зміняться; висока впевненість в ефекті. |
| ПРД | БЕ > НЕ | Дані РКД зі значними обмеженнями (неузгоджені результати, методологічні недоліки, напрями) | Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів в більшості обставин; далі дослідження (якщо виконується), ймовірно, буде мати важливий вплив на впевненість у оцінці ефекту і може змінити оцінку. |
| НРД | БЕ > НЕ | Докази ≥ 1 РКД  з серйозними недоліками або НД | Рекомендація може змінитися,  коли стане доступною більш висока якість доказів; дослідження тривають. |
| ДНРД | БЕ > НЕ | Докази ≥ 1 нерандомізованого дослідження з НД | Рекомендація може змінитися,  коли більш висока якість доказів  стає доступною |
| *Слабкі рекомендації* | | | |
| ВРД | БЕ = НЕ | Даніузгодженіз добре проведеним РКД або переконливідоказивіднес-т.Д | Ефект може відрізнятися  в залежності від обставин/пацієнта або соціальних цінностей; подальші дослідження навряд чи можуть змінити нашу впевненість в оцінці ефекту. |
| ПРД | БЕ = НЕ | Дані РКД обмежені (некоректні результати, методологічні невірності) | Альтернативні підходи, які можуть бути впроваджені для деяких пацієнтів  при певних обставинах. |
| НРД | НОЕ або  ефекти шкодять | Дані від ≥ 1 нес-т.Д або непрямі дані РКД | Подальші дослідження, дуже ймовірно, мають значний вплив на впевненість у оцінці ефекту. |
| ДНРД | Велика НОЕ | Дані від ≥ 1 локального нес-т. Д або 2 дуже рідких випадків | Інші альтернативи можуть мати однаковий вплив, ніяких даних про ефективність, результати дуже невизначені |

Примітка: ВРД – високий рівень доказовості; ПРД – помірний рівень доказовості; НРД –низький рівень доказовості; ДНРД – дуже низький рівень доказовості; РКД –рандомізоване контрольоване дослідження; БЕ – бажані ефекти; НЕ – небажані ефекти; НД – непрямі докази; нес-т.Д – несистематичне дослідження; НОЕ- невизначеність в очікуваних ефектах.

**Діагностичні критерії.** Класифікація бронхолегеневої дисплазії враховує загальну тривалість киснезалежності, вентиляцію з позитивним тиском і гестаційний вік (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості)*. Тривають дискусії щодо класифікації БЛД, проте класифікацію представлену нижче, вважають валідною для використання в практиці (табл. 1).

Таблиця 1.

**Діагностичні критерії бронхолегеневої дисплазії** [7]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Гестаційний вік | <32 тижнів | ≥32 тижнів |
| Період встановлення діагнозу | 36 тижнів ПМВ, або виписка додому (що настане першим) | >28 днів, але <56 днів постнатального віку, або виписка додому (що настане першим) |
|  | Лікування3 киснем2> 21% протягом 28 днів **плюс** | |
| Легка БЛД | Дихання кімнатним повітрям в 36 тижнів ПМВ, або виписка (що настане першим) | Дихання кімнатним повітрям в 56 днів постнатального віку, або виписка (що настане першим) |
| Середньотяжка БЛД | Потреба1в <30% кисні2 в 36 тижнів ПМВ, або виписка (що настане першим) | Потреба1в <30% кисні2 в 56 днів постнатального віку, або виписка (що настане першим) |
| Тяжка БЛД | Потреба1в ≥30% кисні2 та/або позитивному тиску, (PPV or NCPAP) в 36 тижнів ПМВ, або виписка (що настане першим) | Потреба1≥30% кисні2 та/або позитивному тиску, (PPV or NCPAP) в 56 днів постнатального віку, або виписка (що настане першим) |

Примітки: PPV = positive pressure ventilation;NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; ПМВ = постменструальний вік.1Проводиться методом пульсоксиметрії.2 Днем лікування киснем вважається оксигенація> 21% більше 12 годин протягом дня. 3Лікування киснем – це не «гостра» залежність від кисню, а тривала терапія протягом декількох діб.

**Форми БЛД**

**«Нова» форма БЛД** встановлюється дітям з терміном гестації при народжені ≤ 30 тижнів. Етіологічними факторами нової форми є хоріамніоніт, сепсіс, нутріїтивний дефіцит, гіперволемія та стероїдна терапія новонародженого та інші (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості)*[1, 2, 3, 4].

**«Стара» (класична) форма БЛД** встановлюється дітям з терміном гестації при народжені > 30 тижнів. Етіологічні фактори: вентилятор-асоційоване ушкодження, оксидантний стрес, інфекційні захворювання, нутріїтивний дефіцит, гіперволемія (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості)* [6, 8].

БЛД є пов'язаною з більш високою частотою респіраторних і серцево-судинних захворювань протягом перших двох років життя, тому діагноз існує до 2 років, після чого визначають наслідки БЛД [10].

**Основні синдроми перебігу БЛД та насідки** [10]

(*слабка рекомендація; слабкий рівень доказовості)*

1. Респіраторна дисфункція / дихальна недостатність.
2. Астма-подібний синдром (синдром гіперреактивності бронхів).
3. Підвищена сприятливість до впливу респіраторні інфекції.
4. Підвищена сприятливість до впливу тютюнового диму/полютантів.
5. Зниження толерантності до фізичного навантаження з гіперчутливістю до гіпоксії.
6. Легенева артеріальна гіпертензія.

**Особливості скарг дітей з БЛД:**

1. Шкіра та слизові оболонки: акроціаноз, ціаноз носогубного трикутника.
2. Антропометрічні дані: стагнація маси тіла та росту (*слабка рекомендація; помірний рівень доказовості)*.
3. З боку нервової системи /органів зору/слуху: затримка психомоторного розвитку, глухота, зниження/відсутність зору (*слабка рекомендація; помірний рівень доказовості)*.
4. Респіраторної системи: задишка, тахіпное, апное, стрідор, втягування нижніх відділів грудної клітки, кашель (*слабка рекомендація; помірний рівень доказовості)*.
5. Серцево-судинна система: тахікардія, брадікардія (*слабка рекомендація; помірний рівень доказовості)*.
6. Гастроінтестинальна система: зригування / блювання, збільшення маси тіла, епізоди задухи або аспірації (*слабка рекомендація; помірний рівень доказовості)*.

**Особливості анамнезу захворювання**[4, 10, 13]. В ході обстеження важливі наступні питання:

* *Чи була необхідність в оксигенотерапії?* Оцінюється методом пульсоксиметрії вдома протягом доби (батьками дитини) та при чергових оглядах (лікарем). SpO2 повинна дорівнювати 93-96% при диханні кімнатним повітрям дітей з БЛД. При наявності ретинопатії оптимальна SpO2 ≤92% (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
* *Яка якість нутріїтивної підтримки?* Оцінюється за розрахунками калоражу та нутрієнтів (лікарем за аналізом нутріїтивного анамнезу). Для дітей з БЛД рекомендовано збільшувати фізіологічну потребу (вікова за загальноприйнятими розрахунками) в кілокалоріях на 1/3 частину. Кількість споживаної рідини рекомендовано обмежити (фізіологічні потреби). У пацієнтів з ризиком аспірації/ в яких годування пов'язано зі збільшенням дихального зусилля встановлюють назогастральний зонд. При необхідності в тривалому використанні назогастрального зонду/аномаліях ковтання можливе встановлення гастростоми (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*

**Особливості анамнезу життя** [4, 10, 13].

При аналізі анамнезу життя дитини з БЛД рекомендовано визначити:

* загальну тривалість киснезалежності, вентиляції з позитивним тиском і гестаційний вік при народжені / затримку внутрішньоутробного розвитку у дитини;
* сімейний анамнез: кількість братів і сестер, наявність в сім’ї дітей з БЛД / дітей, померлих на першому році життя / сімейний анамнез алергії, астми або хронічного захворювання легень;
* медикаментозний анамнез: використання допологових стероїдів/ сурфактанту. Перелік ліків, які приймав пацієнт;
* перенесені травми, оперативні втручання, інфекції (пневмонія/сепсис), наявність природженої вади серця і судин/ діафрагмальної нориці / природженої вади бронхів та легень;
* фактори оточуючого середовища: тютюнопаління матері під час вагітності, куріння членів родини, тварини/птахи на утриманні родини;
* алергологічний анамнез. Сімейний анамнез алергії, астми. Наявність тварин/птахів в місці проживання дитини.

**Огляд/ пальпація/перкусія/аускультація пацієнтів з БЛД** [8, 10, 13]:

1. SpO2 Оцінюється методом пульсоксиметрії вдома протягом доби (батьками дитини) та при чергових оглядах (лікарем). SpO2 повинна дорівнювати 93-96% при диханні кімнатним повітрям дітей з БЛД. При наявності ретинопатії оптимальна SpO2 ≤92% (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
2. Моніторинг зростання дитини/ нутріїтивного забезпечення (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*). Оцінка зростання маси тіла та росту протягом декількох тижнів (графік сигмальних відхилень росту та маси тіла у дітей до 3х років, ВООЗ). Нутріїтивне забезпечення оцінюється за розрахунками калоражу та нутрієнтів. Для дітей з БЛД рекомендовано збільшувати фізіологічну потребу (загальноприйнятими розрахунками) в кілокалоріях на 1/3 частину; використовувати штучні суміші з високим вмістом енергії (100 ккал\100 мл); фортифікатори грудного молока. Кількість споживаної рідини рекомендовано обмежити до фізіологічної потреби. У пацієнтів з ризиком аспірації/ в яких годування пов'язано зі збільшенням дихального зусилля встановлюють назогастральний зонд. При необхідності в тривалому використанні назогастрального зонду/аномаліях ковтання можливе встановлення гастростоми (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості)*.
3. Моніторування артеріального тиску. У дітей з БЛД може розвитися артеріальна гіпертензія (АГ), причина якої залишається невідомою. АГ зазвичай починається між 2-4 місяцями життя. Вона досить «м'яка» і добре реагує на лікування (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
4. Аналіз газів крові (тяжка/середньотяжка БЛД з перманентною кисневою терапією). Рекомендовано аналіз газів артеріальної крові (при наявності суворих показів, інвазійний метод) для оцінки адекватності респіраторної підтримки. Можливо вимірювати гази крові в капілярних зразках (корелює з артеріальної гіперкапнією) (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
5. Аналіз електролітів крові рекомендовано для пацієнтів з діуретичною терапією(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
6. IgE вимірюється у дітей у віці понад 3-х років, що малиепізоди бронхоспазму(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості)*.
7. Високороздільна комп’ютерна томографія «слайсами» 1мм(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості)*. Характерні особливості: *зміни легеневого рисунка, обумовлені гіперволемією*, або гіповолемією легеневих судин: дифузна гіперволемія малого кола кровообігу – АБК(артеріо-бронхіальний коефіцієнт)= 1,1-1,2 (збереження право-лівого шунтування, гіпоксія); легенева гіпертензія – розширення великих гілок легеневої артерії (АБК1≥ 1,5), при звуженні периферичних (збіднення легеневого рисунку на периферії); локальна гіповолемія – зменшення діаметру легеневих судин (АБК1≤ 0,9). Діагностується на фоні підвищення прозорості легеневої паренхіми , в т.ч. при «мозаїчності»; транспульмональні тяжі інтерстиціального фіброзу, стовщення та деформація стінок бронхів; локальні ділянки підвищення прозорості легеневої тканини за типом «повітряних пасток»; дифузне зниження пневматизації в прикореневих і дорсальних ділянках обох легень. Через вплив випромінювання і необхідність застосування седації під час ВРКТ рекомендовано використовувати цей метод у випадках необхідності прийняття рішення щодо корекції лікування пацієнта.
8. Оцінка вентиляційної функції легень. Фібробронхоскопія рекомендована у дітей з тривалою механічною вентиляцією /трахеостомією в анамнезі; с метою виключення гранульом гортані, трахеї / підв’язкового стенозу / підозрі на ларінгомаляцію/ трахеобронхомаляцію (*слабка рекомендація; низький рівень доказовості)*.
9. Оцінка респіраторної функції. Бодіплетизмографія (при доступності обладнання) (*слабка рекомендація; низький рівень доказовості)* проводиться дітям раннього віку до 90 см довжини тіла в стані сну. За допомогою бодіплетизмографії визначають залишковий об'єм легень, життєву ємність легень, резервний об'єм видиху, ємність вдиху; проаналізувати ступень гіперінфляції. Показання до проведення бодиплетизмографії: 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 з підтвердженими захворюваннями бронхолегеневої системи (зокрема-визначення ступеня бронхіальної обструкції). Протипоказання до проведення: Абсолютні: аномалії верхніх дихальних шляхів. Відносні: гостра респіраторна вірусна інфекція.

**!**Оцінка респіраторної функції у дітей з БЛД обмежена складністю виконання, відсутністю еталонних значень і необхідністю седації.

З 3 (при достатній кооперації) до 18 років рекомендовано проведення спірометрії з визначенням відповіді на бронходілататори.

**Патологія, що є асоційованою з БЛД** [9, 10, 11].

1. Характерні прояви респіраторної дисфункції, особливості етіології гострих респіраторних захворювань у дітей з БЛД перших 2 років життя [9]:

* гострий бронхіту/бронхіоліт/пневмонія, обумовлені респіраторними інфекціями (часто вірусними). РСВ – етіологічний фактору 14-32% випадків тяжкого перебігу гострого бронхіоліту/пневмонії (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості)*;
* бронхіальна гіперреактивність (астма-подібний синдром)(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*);
* дихальна недостатність (прогресує з віком у дітей з тяжкою БЛД ).

1. Стагнація фізичного розвитку. Діти з БЛД, як правило, мають недостатній темп зростання, що може бути результатом недостатнього харчування, неоптимальної оксигенації і збільшення витрат енергії. Вкрай важливо, щоб параметри росту та маси контролюватися протягом першого року життя. Лікувальне харчування є ключовим чинником у профілактиці стагнації фізичного розвитку(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).
2. Порушення нервово-психічного розвитку. Неврологічні порушення частіше зустрічаються у дітей з БЛД, що може вплинути на візуальне і слухове сприйняття, мову, пам'ять, здатність до навчання і моторної функції. Поширеність синдрому дефіциту уваги вище у дітей з БЛД. Рекомендована консультація невролога для вирішення питання щодо реабілітації хворого (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).
3. Кардіоваскулярні розлади[10, 11]. Судинне недорозвинення і пошкодження мікросудин легень, пов'язані з БЛД, можуть привести до ЛГ. Діагноз ЛГ, як правило, встановлюють після 3-х місяців життя. Скринінг легеневої гіпертензії. *Ехокардіографія* – рекомендований метод скринінгу ЛГ в перші місяці спостереження для виявлення ЛГ у випадках помірної / важкої БЛД (у віці 2-3, 4-6 і 10-12 місяців). ЕХОКГ повинна бути виконана у пацієнтів з кисневою залежністю в 36 тижнів постменструального віку / або в 2 місяці життя в разі клінічного погіршення, необхідності в збільшені кисню, підвішені вимог до респіраторної підтримки / у хворих з історією внутрішньоутробної затримки росту і стагнацією ваги. ЛГ припускається за умови тиску в ЛА >25 мм. рт.ст., швидкості трискупідальної регургітації> 2,8 м/с (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*). *Катетерізація* серця – «золотий стандарт» діагностики ЛГ, проте може бути проведення тільки в стабільному стані пацієнта(*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).

* Гастроєзофагальний рефлюкс (ГЕР). Езофагогастродуоденоскопія + імпеданс рНметрія проводиться дітям з затяжними синдромом бронхіальної обструкції / у пацієнтів з підозрою на аспіраційну пневмонію (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).

Графік планових візитів пацієнтів до центру діагностики та лікування дітей з БЛД представлений в таблиці 2 [10, 12].

Таблиця 2.

Графік\* планових візитів пацієнтів до пульмонологудітей з БЛД

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Візити | Мета візиту | Терміни |
| І візит | Встановлення/ уточнення діагнозу БЛД, асоційованої патології, оцінка та корекція батьківського моніторингу за станом дитини, корекція/призначення плану спостереження/ профілактики/ лікування дитини з БЛД | 2 тижня після виписки із неонатального стаціонару або 40 тижнів коректованого гестаційного віку |
| ІІ візит та ко-візити на 1-му році життя | Моніторинг стану респіраторної системи/перебігу асоційованої патології | Кожні 1-3 місяці, в залежності від потреб пацієнта |
| Візити між 1-2 роками життя | Моніторинг стану респіраторної системи/перебігу асоційованої патології | Кожні 3-6 місяців |
| Візити між 2-14 роками життя | Моніторинг стану респіраторної системи/перебігу асоційованої патології | Якщо наслідок захворювання сприятливий, візити плануються кожні 2 роки |
| Візити після 14 років | Моніторинг стану респіраторної системи/перебігу асоційованої патології | В залежності від потреби пацієнта. Під спостереження пульмонологів дорослих підлягають діти з тяжкою і середньотяжкою БЛД |

\*Графік,рекомендований протоколом може бути модифікований лікарем в залежності від вимог стану окремого пацієнта.

**Показання до госпіталізації дітей з БЛД:**

1. Показання щодо планової госпіталізації дитини з БЛД (з метою поглибленого обстеження): стагнація маси тіла; наявність епізодів апное/ брадікардії; наявність десатурації/задишки під час годування; необхідність в тренуванні членів сім’ї базовим технікам реанімації/ використання «кисневої подушки» / вентиляції маскою(*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).
2. Показання щодо екстреної госпіталізації дитини з БЛД: гостра дихальна недостатність, прогресування серцевої недостатності, набряк мозку, судомний стан, інтоксикація, дегідратація, неефективність амбулаторної терапії, неможливість проведення терапії за соціальними показаннями(*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).

**Програма лікування дитини з БЛД.**

1. Пасивна імунопрофілактика.
2. Активна імунопрофілактика.
3. Лікування респіраторної дисфункції (при наявності у хворого).
4. Лікування легеневої гіпертензії (при наявності у хворого).

*Пасивна імунопрофілактика.* Використання моноклонального антитіла проти РСВ інфекції (за доступністю доступних ліків) (палівізумаба) рекомендовано дітям з БЛД віком з 1 місяця до одного року протягом шести місяців в сезон респіраторно-синцитіальної вірусної (РСВ) інфекції (жовтень-березень) На другий рік життя, профілактика може розглядатися тільки у дітей, які потребували лікування (кисневої терапії / використання бронхолітиків / кортикостероїдів /діуретиків) протягом шести місяців, що передували початку сезону РСВ. Палівізумаб слід вводити внутрішньом'язово в дозі 15 мг / кг маси тіла один раз на місяць протягом сезону РСВ (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*)

*Активна імунопрофілактика.*

1. Вакцинація проти грипу / кашлюку всіх осіб в оточені пацієнта з БЛД (в т.ч братів і сестер) (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*)
2. Вакцинація проти грипу всіх дітей з БЛД з 6 місяців життя. Першу вакцинацію проводять дворазово, з інтервалом 4 тижня, у дозі 0,25 мл у м’яз стегна, або дельто-подібний м'яз плеча. Повторна вакцинація – одноразова, щорічна, за 1 місяць перед епідемічним сезоном(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).
3. Вакцинація від пневмококкової інфекції (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*). Вакцинація 13 валентною пневмококовою коньюгованою вакциною. Вакцину вводять внутрішньом’язово у м’яз стегна або дельтоподібний м'яз плеча. Рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз (в 2-4-6-12 місяців життя), 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-х років не почала вакцинацію згідно графіка, можлива триразова вакцинація з проміжками між введенням від 1 до 2 місяців, з подальшою ревакцинацією через 6 місяців. До протипоказань входять загальні протипоказання, щодо вакцинації, згідно діючого наказу, та підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, або до дифтерійного анатоксину.

*Лікування респіраторної дисфункції.* Досі не існує повного консенсусу щодо переліку лікарських засобів, які можуть бути використані для лікування респіраторної дисфункції. Лікування повинно бути визначено індивідуально з урахуванням респіраторних проявів, додаткові потреби кисню і росту легень. Лікування гострих респіраторних захворювань (гострий бронхіт/бронхіоліт/пневмонія) проводиться за відповідними протоколами з урахуванням особливостей їх перебігу у дітей з БЛД (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).

*Особливості лікування респіраторної дисфунції у дітей з БЛД:*

*Призначення інгаляційних бронходилататорів*. Показання: гострий епізод обструкції. (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).

* бета2-агоністи короткої дії з тієї ж дозуванням і формою введення, що використовується у пацієнтів з симптомами бронхоспазму (таблиця 3). Ці препарати можуть викликати парадоксальну реакцію у дітей з трахеобронхомаляцією.
* антихолінергічні засоби (іпратропію бромід) є слабшими бронходилататори

Таблиця 3.

Схема призначення інгаляційних бронходилататорів дітям з БЛД

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Форма випуску | Рекомендована доза |
| Беродуал (в2агоніст+ М-холінолітик  *препарат вибору* | розчин для інгаляцій  у 1 мл (20кап) – фенотеролгідробромід 500 мкг + іпратропія бромід 250 мкг | по 1 краплі на кг розводити фізіологічним розчином до 1 мл. |

*Призначення інгаляційних кортикостероїдів*. Показання: запобігання wheezing епізодів (астма-подібний синдром) у дітей з БЛД і рецидивуючою бронхіальною обструкцією (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості)*.

Базисне лікування проводиться за рекомендаціями лікування бронхіальної астми у дітей при наявності рецидивуючих wheezing епізодів (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016) (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*) (таблиця 4):

Починають з кроку-1 – при наявні нечастих wheezing епізодів, пов’язаних з вірусною інфекцією, призначають інгаляційні бронходілататори.

Перехід на крок-2 – при wheezing епізодах кожні 6-8 тижнів або ≥ 3 разів на рік використовують низькі добові дози інгаляційних глюкокортокостероїдів (див нижче). Тривалість терапії від 6 тижнів до 3 місяців (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016), після чого вирішують питання про необхідність переходу на крок нагору або вниз.

Перехід на крок-3 – при відсутності контролю wheezing епізодів. Додатково визначення симптомів, характерних для бронхіальної астми та IgE крові. Подвоєння низькі добові дози інгаляційних глюкокортокостероїдів.

Таблиця 4.

Схема призначення інгаляційних глюкокортокостероїдів дітям з БЛД

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Добова доза | Препарат | Добова доза |
| Беклометазонадіпропіонат | 100 мкг | Будесоніднебулайзер | 500мкг |
| Будесонідспейсер | 200 мкг | Флютіконазонпропіонат | 100мкг |

Якщо респіраторна функція не поліпшуються за стандартною терапією захворювання, слід виключити гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР).

*Діуретична терапія.* Показання: набряк легенів, ЛГ, в разі важкого захворювання легенів з порушеним гомеостазу рідини, киснезалежності.

Фуросемід (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*) – при необхідності короткотривалої терапії в дозі 0,5-1-2 мг/кг/добу розділеної на 4 рази. Якщо пацієнт потребує довгострокову терапію діуретиками, рекомендовано поєднання тіазидногодіуретика (1-2 мг/кг/добу, розділеного на 2 введення) і спіронолактону (1-2 мг/кг/добу, розділеного на 2 введення) що є розумною альтернативою фуросеміду для мінімізації побічних ефектів під строгим моніторингом і контролю електролітів(*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*). Припинення терапії при поліпшенні симптомів, відсутності ЛГ, і потреба в кисні невисока.

**Лікування легеневої гіпертензії на тлі БЛД.**

Етапи лікування ЛГ:

1. Оптимізація гіпоксії/нутріїтивного статусу.
2. Визначення ВАП, її гемодинамічної значущості та лікування ВАП (залучення кардіологів/кардіохірургів)
3. Специфічна медикаментозна терапія.
4. Вазодилятори
5. *Усунення гіпоксії.* Гіпоксія є одним із факторів спазму легеневих артерій. Оптимальна Sр O2 94-95%. Зазвичай, у дітей на БЛД за киснетерапією, вдається усунути легеневу гіпертензію. При незадовільному ефекті киснетерапії показана а специфічна медикаментозна терапія (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).
6. *Специфічна медикаментозна терапія. Вазоділататори (*інгібітори фосфодіестерази-5, простаноїди та антагоністи ендотеліїнових рецепторів*)* використовують при відсутності ефекту від попередніх терапевтичних підходах. Перед призначенням вазодилятаторів необхідно виключити наявність аортопульмональнихколатералей, дисфункції лівого шлуночка, стенозу легеневих вен або внутрішньосерцевих шунтів. В зв'язку з цим, деякі автори рекомендують проводити катетеризацію серця до початку лікування. Інші допускають призначення вазодилятаторів за результатами ехокардіографії або КТ ангіографії.

*Інгаляційний оксид азоту* може використовуватися у пацієнтів, які вимагають інвазивної респіраторної підтримки (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*). Однак через необхідність довгострокового вдихання оксиду азоту та його високу вартість доцільно замінити NO інші вазодилататори щоразу, коли це можливо*.*

*Оральний силденафіл* є препаратом, який найбільш широко використовується для лікування ЛГ, пов'язаної з БЛД (*високий рекомендація; високий рівень доказовості*). Лікування починається з 0,5 мг / кг кожні 8 годин. Якщо пацієнт не розвиває системну гіпотензію, дозу можна титрувати до максимуму 2 мг / кг кожних 6 годин. При відсутності ефекту на силденафіл, введення – *ілопросту*. *Ілопрост* – синтетичний аналог простацикліну для *внутрішньовенної* інфузії, перорального прийому, інгаляцій. Перевагою інгаляційного призначення *ілопросту* вважається локальний вазодилятаційний ефект. Інгаляційно *ілопрост* призначається в дозі 2,5-5 нг/на 1 інгаляцію, 6-8 разів на день. Внурішньовенно ілопрост призначається в дозі 0,5-2 нг/кг/хв. У важких випадках терапія посилюється босентаном. *Епопростенол* вводиться внутрішньовенно шляхом безперервної інфузії є найбільш ефективним засобом проти ЛГ, але може привести до гіпотонії і посилити гипоксемию за рахунок легеневої вазодилатації. *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* ініціюється в дозі 2-4 нг/кг/хв., з поступовим збільшенням дози до 20-40 нг/кг/хв., контролюючи побічні ефекти – головний біль, гіперемія, діарея. *Босентан*– перший пероральний антагоніст ендетоліін-А та ендотеліїн-В рецепторів. Призначається в дозі 2 -3мг/кг/добу перорально, розподілені на 2 прийоми. Можливе збільшення дози до 4-х мг/кг/добу після 4-х тижнів прийому при відсутності позитивного ефекту (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*)*.*

1. Якщо респіраторна функція не поліпшуються на тлі стандартної терапії БЛД захворювання, слід виключити гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР).
2. *Діуретична терапія.* Показання: набряк легенів, ЛГ, в разі важкого захворювання легенів з порушеним гомеостазу рідини, киснезалежності.

Фуросемід – при необхідності короткотривалої терапії в дозі 0,5-1-2 мг/кг/добу розділеної на 4 прийоми (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).

1. Тренінг батьків щодо попередженняаспірації секрету, встановлення назальних канюль і трахеостоми; годування дитини (з пляшечки, назогастрального зонду); запобігання аспірації під час сну; дозуванню та доставці препаратів; моніторингу стану дитини за допомогою девайсів(*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*).
2. *Оксигенотерапія.* Основна мета домашньої кисневої терапії у дітей з БЛД лікування хронічної або переривчастою гіпоксемії. Sр O2 ≥ 93% знижує частоту синдрому раптової смерті немовлят і епізоди обструктивного апное. Ніяких клінічних випробувань щодо критеріїв SрO2 на підставі яких можна ініціювати або продовжувати кисневу терапію проведено не було. До 40 тижнів ПМВ рекомендовано SрO2 82-92%. Після досягнення 40 тижнів ПМВ - SрO2 93% або вище, або 95% і вище у пацієнтів з документованою ЛГ. Контроль SрO2 вдомашніх умовах проводиться за допомогою пульсоксиметрії. Для оксигенотерапії в домашніх умовах рекомендовані кисневі концентратори. Швидкість потоку 0.5-1 л/хвилину не потребує додаткового зволоження, якщо дитина не має трахеостоми. Параметри за якими оксигенотерапія припиняється: стабільна респіраторна функція, додавання в вазі і рості, SрO2 93-95% (вдень і вночі) (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).
3. *Фізіотерапія.* Рекомендовані масаж/ЛФК: методи вібрації, тиску на груді та живіт, вправи для легких повторного розширення, позиціонування для бронхіального дренажу, способи м'якого удару, вимушеного кашлю і роздратування грудей. Для домашнього догляду, рекомендується, щоб ці методи продовжують застосовуватися у пацієнтів з тяжкою формою захворювання(*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*).

Таким чином, спроба проаналізувати сучасні погляди фахівців світового рівня на діагностику, лікування, попередження наслідків БЛД може бути основою для впровадження в спеціалізованих центрах та відділеннях для дітей з БЛД в Україні. Наразі ми маємо практичний досвід з цього питання і запрошуємо фахівців педіатрів, дитячих пульмонологів до широкої дискусії з цього приводу.

**Літературні джерела**

1. Ballard A.R. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: A 25-year cohort / A.R. Ballard, L.H. Mallett, J.E. Pruszynski, J.B. Cantey // J. Perinatol. – 2016. – № 36. – P. 1045–1048.
2. Baud O. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (premiloc): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial / O. Baud, L. Maury, F. Lebail et al. // Lancet. – 2016. – № 387. – P. 1827–1836.
3. D’Angio C.T. Blood cytokine proﬁles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants / C.T. D’Angio, N. Ambalavanan, W.A. Carlo et al. // J. Pediatr. – 2016. – № 174. – P. 45–51.
4. Day C.L. Bronchopulmonary dysplasia: Old becomes new again! / C.L. Day, R.M. Ryan // Pediatr. Res. – 2017. – № 81. – P. 210-213.
5. Jiang Q. Earlyinhaled nitric oxide in preterm infants <34 weeks with evolving bronchopulmonary dysplasia / Q. Jiang, X. Gao, C. Liu et al. // J.Perinatol. – 2016. – № 36. – P. 883–889.
6. Jobe A.H. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // Am. J.Perinatol. – 2016. – № 33. – P. 1076–1078.
7. Jobe A.H. Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 – № 163. – P. 1723–1729.
8. Lapcharoensap W. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort / W. Lapcharoensap, S.C. Gage, KanP et al. // JAMA Pediatr. – 2015. – № 169. – P. 143-676.
9. Lapcharoensap W. The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia / W. Lapcharoensap, P. Kan, R.J. Powers et al. // J. Pediatr. – 2016. – № 180. – P. 105-109.
10. [Davidson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davidson%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28067830) L.M. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes / [L. M. Davidson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davidson%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28067830), [S. K. Berkelhamer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berkelhamer%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28067830) // [J Clin Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294957/). – 2017. – № 6. – P. 1-4.
11. Manja V. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis / V. Manja, S. Lakshminrusimha, D.J. Cook. // JAMA Pediatr. – 2015. – № 169. – P. 332–340.
12. H. Nakanishi Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study / H. Nakanishi, A. Uchiyama, S. Kusuda // J. Perinatol. – 2016. – № 36. – P. 890–896.
13. Poindexter B.B. Comparisons and limitations of current deﬁnitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program / B.B .Poindexter, R. Feng, B. Schmidt et al. // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. – № 12. – P. 1822–1830.
14. Stein H. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns / J. Beck, M. Dunn // Semin. Fetal Neonatal. Med. – 2016. – № 21. – P. 154–161.

**Літературні джерела (транслітерація)**

1. Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. 2016. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: A 25-year cohort. J. Perinatol. 36: 1045–1048.
2. Baud O, Maury L, Lebail F et al. 2016. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (premiloc): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. Lancet. 387: 1827–1836.
3. D’Angio CT, Ambalavanan N, Carlo WA et al. 2016. Blood cytokine proﬁles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. J. Pediatr. 174: 45–51.
4. DayCL, Ryan RM. 2017. Bronchopulmonary dysplasia: Old becomes new again! Pediatr. Res. 81(1-2):210-213.
5. Jiang Q, Gao X, Liu C. et al. 2016. Earlyinhaled nitric oxide in preterm infants <34 weeks with evolving bronchopulmonary dysplasia. J.Perinatol. 36: 883–889.
6. JobeAH.2016. Mechanismsoflunginjuryandbronchopulmonarydysplasia. Am. J.Perinatol.33:1076–1078.
7. JobeAH.,Bancalari E. 2001. Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163: 1723–1729.
8. Lapcharoensap W, Gage SC,KanP, et al. 2015. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. JAMA Pediatr. 169:143676.
9. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ et al. 2016. The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 180:105–109.
10. [Lauren M. Davidson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davidson%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28067830), [Sara K. 2017. Berkelhamer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berkelhamer%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28067830)Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes [J Clin Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294957/). 6(1): 4.
11. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. 2015. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 169: 332–340.
12. Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. 2016. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. J. Perinatol. 36: 890–896.
13. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B. et al. 2015. Comparisons and limitations of current deﬁnitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. Ann. Am. Thorac. Soc. 12: 1822–1830.
14. Stein H, Beck J, Dunn M. 2016. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns. Semin. FetalNeonatal. Med. 21:154–161.