

К.А. Казакова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы

Контактная информация:

Казакова Клавдия Александровна, аспирант Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: info@nczd.ru

Статья поступила: 05.05.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Изучение течения и исходов бронхолегочной дисплазии — одно из значимых направлений современных исследований в педиатрии. Интерес исследователей разного профиля вызван не только появлением публикаций об итогах длительных (в течение 50 лет) наблюдений, прошедших со времени первого описания заболевания, но и успехами функциональной диагностики и совершенствованием методов визуализации структурных повреждений легких. В обзоре изложены современные представления о течении бронхолегочной дисплазии и факторах, влияющих на исходы заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, течение, исходы.

(Для цитирования: Казакова К.А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 367–372. doi: 10.15690/pf.v13i4.1609)

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, получающих кислородотерапию и находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клиническая картина характеризуется преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, кислородозависимостью в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности. Для болезни специфичны рентгенологические изменения и регресс клинических проявлений по мере роста ребенка [1–3]. Определение БЛД, как и представления о факторах, способствующих развитию заболевания, его частоте, классификации, сведения о патогенезе и превентивных мерах подробно изложены в ряде отечественных и зарубежных монографий и закреплены рекомендациями Российского респираторного общества и Союза педиатров России [1–3]. Это позволило достичь

единообразия в используемой терминологии и сделать эти представления практически общепринятыми.

В настоящем обзоре проанализирована современная литература, касающаяся факторов риска формирования БЛД, течения и исхода заболевания.

ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Развитие БЛД описывается с разных позиций. В частности, анализируются особенности клинических проявлений болезни, обуславливающих тяжесть повреждения бронхолегочной системы, в том числе в зависимости от возраста, массы тела при рождении, проводимой терапии. Кроме того, учитываются результаты функциональных тестов, рентгенологических изменений, эпизодов обострений и их частота.

Типичными для детей с БЛД считают синдромы утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема), приступы апноэ с брадикардией, приобретенные инфекционные процессы в легких (пневмонии, бронхиты как обострение заболевания) в сочетании с дефицитными состояниями недо-

Klavdiia A. Kazakova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Bronchopulmonary Dysplasia: a Modern View on Course and Outcomes

The studying of various courses and outcomes of bronchopulmonary dysplasia is an important direction of modern pediatric research. Researchers of different profiles have an interest in the issue not only due to the recent publication of results obtained after 50-year-long observations which occurred since the disease has been described for the first time, but also due to the successes of functional diagnostics and the improvements made in visualizing structural lesions in the lungs. The review describes the modern concepts concerning the course of bronchopulmonary dysplasia, as well as the factors affecting the disease outcomes.

Key words: children, bronchopulmonary dysplasia, course, outcome.

(For citation: Kazakova Klavdiia A. Bronchopulmonary Dysplasia: a Modern View on Course and Outcomes. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 367–372. doi: 10.15690/pf.v13i4.1609)

ношенных (гипотрофия с отставанием в росте, анемия, рахит), склонность к срыгиваниям, рвоте, микроаспирации пищи, а также неврологические нарушения [4]. К 28-му дню жизни ребенка завершается формирование БЛД. Течение заболевания имеет волнообразный характер — с чередованием периодов обострения и ремиссии. У большинства пациентов наблюдается медленное улучшение до клинической нормализации через 6–12 мес; у отдельных детей длительно сохраняется бронхообструктивный синдром, рецидивирующий или усиливающийся при интеркуррентных респираторных инфекциях.

Многие авторы вкладывают в понятие «течение БЛД» одновременно и само формирование патологии, начальные клинические проявления заболевания, их тяжесть, различия классической и новой формы. Именно тяжесть клинических проявлений, функциональных и рентгенологических изменений чаще всего имеется в виду при описании течения БЛД [1, 5]. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение БЛД. Ранее определение тяжести заболевания было преимущественно субъективным. Объективное суждение о тяжести течения стало возможным с внедрением метода компьютерной томографии (КТ) и предложением оценивать выявленные этим методом изменения в баллах [6].

Распределение пациентов по тяжести течения БЛД различалось в разных медицинских центрах и в разные годы. Совместный анализ Американской академии педиатрии и Канадской педиатрической ассоциации, включающий наблюдения в Калифорнии за 77 520 новорожденными с гестационным возрастом менее 32 нед, обнаружил нарастание как частоты БЛД, так и ее тяжести: с 1997 до 2006 г. частота обнаружения болезни увеличилась с 20 до 25,4%, доля тяжелых форм — с 3,6 до 9,5% [7]. По данным Научного центра здоровья детей (НЦЗД), в 2008 г. преобладали дети с тяжелым течением заболевания, в то время как в 2014 г. опубликованы сведения об изменении соотношения частоты классической и новой формы БЛД с преобладанием последней, что ассоциируется с более легким течением заболевания [8, 9]. В настоящее время доля пациентов с тяжелым течением при классической форме БЛД несколько выше (27%), чем в группе пациентов с гестационным возрастом менее 28 нед, сформировавших новую форму (21%) [10].

ИСХОДЫ БРОНХОЛЕГочНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Принято считать, что к 3-летнему возрасту БЛД заканчивается либо клиническим выздоровлением, либо формированием рецидивирующего или хронического бронхолегочного заболевания [3]. Под выздоровлением понимают отсутствие клинических симптомов бронхолегочного заболевания вне респираторных инфекций и отсутствие бронхообструктивного синдрома во время интеркуррентных заболеваний [1, 11]. По данным НЦЗД, в 2005–2008 гг. выздоравливали 18% детей с БЛД, в 2013 — более половины [1, 11]. Среди детей с тяжелой БЛД, рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом сформировался у 40%, хронический бронхит — у 17%, облитерирующий бронхиолит — у 6% [11]. Некоторые авторы считают, что исход БЛД формируется уже на втором году жизни [1].

Данные по частоте исходов немногочисленны и противоречивы. Более того, несмотря на клиническое выздоровление, практически у всех пациентов с БЛД при отдаленном катamnестическом обследовании выявляются функциональные и рентгенологические изменения. Каждый пятый ребенок с БЛД после 2-летнего возраста имеет рецидивирующую бронхиальную обструкцию

[12, 13]. В длительных наблюдениях показано, что до 10% взрослых продолжают прием глюкокортикостероидов после перенесенной в раннем детском возрасте БЛД [14]. Российские исследователи менее оптимистичны: 80–88% детей в возрасте 2–10 лет имеют рецидивы обструкции, несмотря на отсутствие каких-либо аускультативных изменений между рецидивами [15].

Необходимо учитывать самостоятельное влияние гестационного возраста ребенка на частоту возникновения бронхиальной обструкции за счет проявлений морфофункциональной незрелости легких. Так, в ранних работах было показано, что риск обструкции уменьшается с каждой неделей гестации на 10% [16]. Однако, клинические признаки обструкции и рецидивы инфекций нижних дыхательных путей чаще обнаруживали среди подростков и взрослых, имевших БЛД в анамнезе, чем у родившихся преждевременно, с низкой массой тела, но не сформировавших БЛД [17, 18]. По современным представлениям, даже при клиническом благополучии перенесенная БЛД приводит к стойким, в том числе необратимым, нарушениям вентиляционной функции легких, к ранней эмфизематозной перестройке с потерей эластических свойств легочной ткани [19]. Анализ публикаций о нарушениях функции дыхания у детей с БЛД, включая результаты метаанализа, представленного в недавнем обзоре Е. В. Бойцовой и соавт. [5], свидетельствует о длительном сохранении не только функциональных нарушений, но и о персистенции изменений в легких, выявляемых методом КТ. При обследовании подростков и молодых взрослых, имевших в анамнезе БЛД, не выявлено различий в частоте нарушений функции дыхания между перенесшими классическую и новую форму БЛД. Более того, обнаружена тенденция к прогрессированию функциональных нарушений с возрастом [20, 21].

Наиболее объективный метод — КТ легких — подтверждает сохранение изменений в органе после перенесенной БЛД у детей в возрасте до 9 лет и старше [5, 11]. Сохраняются не только повышенная воздушность легочной ткани, но и участки пневмофиброза и перибронхиальные изменения. КТ позволила обнаружить последствия перенесенной БЛД и у взрослых [22]. Важно, что до настоящего времени не получено данных о полном совпадении функциональных нарушений и изменений, выявляемых при КТ легких [14]. Тем не менее обнаружена тенденция к нарастанию частоты выявленных изменений с возрастом [13].

Факторы, влияющие на течение БЛД

В числе факторов, определяющих течение и исходы БЛД, часто обсуждаются такие, как масса тела при рождении [23], реанимационные мероприятия у новорожденных, включая длительность и режим ИВЛ [24], превентивная терапия [15, 23].

Национальный институт детского здоровья и развития человека США (National Institute of Child Health and Human Development, one of the US National Institutes of Health, NICHD) в 2007 г. опубликовал результаты наблюдения за младенцами, родившимися с массой тела 501–1500 г. За 5 лет (1997–2002) выживаемость новорожденных и частота БЛД практически не изменились по сравнению с 1995–1996 гг., составив 84/85 и 23/22% — соответственно. Вместе с тем было установлено, что частота формирования БЛД зависела от весовых параметров, степени недоношенности: при массе тела 1250–1500 г болезнь диагностирована у 6% новорожденных, при 1001–1240 г — у 14%, при 750–1000 г — у каждого третьего, при 501–750 г — у 45%.

Гораздо меньше изучено влияние на тяжесть течения БЛД сопутствующих ей заболеваний, некоторые из которых рассматриваются как осложнение БЛД, другие объединены с БЛД общностью патогенеза, что характерно для недоношенных детей. Есть мнение, что сопутствующая патология утяжеляет течение БЛД [25], но в оригинальных исследованиях эта гипотеза не подтвердилась [26].

Факторы, влияющие на прогноз БЛД

В числе факторов, влияющих на прогноз (исходы) БЛД, рассматривают тяжесть болезни (выздоровливают дети с легким и среднетяжелым течением, при тяжелой БЛД может сформироваться хроническое бронхолегочное заболевание), а также наличие сопутствующих заболеваний. Доказано влияние на прогноз тех же факторов, которые способствуют формированию БЛД и усугубляют ее тяжесть, прежде всего режим ИВЛ [24]. Частота формирования хронических легочных болезней у детей с БЛД совпадает с таковой у пациентов на ИВЛ, проведенной по другим поводам, в том числе показано влияние аппаратного дыхания на риск развития бронхиальной астмы независимо от наличия БЛД [27]. У детей с ИВЛ в анамнезе обнаруживаются изменения функции внешнего дыхания в подростковом и взрослом возрасте независимо от факта формирования БЛД.

В рамках изучения исхода БЛД можно выделить отдельное направление — выяснение роли сопутствующих заболеваний. Очевидно, что все эти заболевания могут влиять на тяжесть общего состояния ребенка с БЛД. Вместе с тем в доступной литературе не так много доказательств влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть и исход собственно БЛД. Так, выявлена пропорциональность тяжести болезни развитию нарушений центральной нервной системы (ЦНС). Задержка роста коррелирует с тяжестью и длительностью респираторных нарушений [1]. Доказана патогенетическая близость ретинопатии и БЛД у недоношенных детей: связующими оказались нарушения генной регуляции ангиогенеза [28, 29]. Показано ухудшающее прогноз влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока [30], легочной гипертензии [31], некротизирующего энтероколита. Доказано влияние на исход БЛД респираторно-синцициальной вирусной (РСВ) инфекции [1, 32].

Современные исследования касаются исхода как собственно БЛД, так и сопутствующих состояний. Поражение ЦНС, анемия и ретинопатия недоношенных, врожденные пороки сердца, сниженная масса тела, отставания в росте — состояния, свойственные недоношенным и поэтому имеющие место у большинства детей с БЛД. Большое внимание уделяется последствиям поражения ЦНС, социальной адаптации [33]. Проведены исследования по отдаленным последствиям низкой массы тела при рождении. В недавних работах показана связь снижения толерантности к физической нагрузке и низкой физической активности у взрослых, имевших при рождении очень низкую массу тела. Так, обследованные взрослые с очень низкой массой тела и сформировавшие в анамнезе БЛД не отличались от сверстников с низкой массой тела без развития дыхательной патологии при рождении. Повышение физической активности в этой популяции — путь к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа, смертности от хронических obstructивных легочных заболеваний, риски которых повышены у взрослых, родившихся с очень низкой массой тела [34–36]. Ретинопатия — одно из наиболее частых сопутствующих БЛД заболеваний — до недавнего времени не рассматривалась в качестве фактора, влияющего на исход БЛД,

обсуждалась только общность их патогенеза. В самых последних исследованиях доказано, что сочетание БЛД с ретинопатией влияет на смертность и инвалидизацию недоношенных [37]. Известный факт предрасположенности детей с БЛД к гастроэзофагеальному рефлюксу обсуждается с позиций патогенетической взаимосвязи [38].

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Механическая вентиляция — одновременно причина и средство терапии БЛД. В настоящее время все еще обсуждаются режимы вентиляции, минимизирующие кислородную токсичность и травму дыхательной системы объемом и давлением поступающего газа [39]. Наряду с выбором уровня сатурации кислорода и напряжения CO_2 в крови обсуждаются перспективы респираторной поддержки давлением через назальные канюли [39]. Результаты рандомизированных сравнительных исследований у интубированных новорожденных, получавших сурфактант, и у детей, находящихся на респираторной поддержке через назальные канюли с позитивным давлением (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP), начатой в родзале, продемонстрировали преимущества последней в отношении необходимости интубации, глюкокортикоидной (ГКС) терапии, количества дней механической вентиляции. Различий в смертности и частоте БЛД к 36-й нед гестационного возраста в этих группах не обнаружено [40, 41]. В этой связи новорожденным 24–28 нед гестации рекомендована следующая последовательность мероприятий, позволяющая снизить частоту механической вентиляции легких: интубация сразу после рождения, введение дозы сурфактанта, экстубация и CPAP [42].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Наряду с алгоритмом профилактических мероприятий [43, 44], улучшающих прогноз БЛД, обсуждается пренатальная и постнатальная медикаментозная терапия. Антенатальное лечение ГКС с целью снижения частоты респираторного дистресс-синдрома (РДС) и увеличения выживаемости недоношенных новорожденных было предложено более 40 лет назад. С 1994 г. в США женщины, имеющие риск преждевременных родов между 24-й и 34-й нед гестации, рутинно проходят курс лечения ГКС до родов, что обеспечивает снижение неонатальной смертности, частоты развития РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, продолжительности респираторной поддержки, перевода в отделение интенсивной терапии и системных инфекций в первые 48 ч жизни. Однако, несмотря на снижение тяжести течения БЛД, ее частота остается стабильной в связи с повышением выживаемости недоношенных новорожденных [42, 45, 46]. Дозы, время назначения, длительность антенатальной профилактики РДС недоношенных ГКС строго регламентированы с учетом возможных побочных эффектов.

В современной научной литературе снижение частоты тяжелой классической БЛД рассматривается как результат сочетанного применения пренатальной ГКС-терапии и постнатального введения сурфактанта [47–49]. Антенатальное введение бетаметазона рекомендовано при плановом кесаревом сечении на 34–36-й нед беременности с целью снижения тяжести РДС без риска отдаленных осложнений со стороны ЦНС [50]. Было показано, что постнатальная терапия дексаметазоном у новорожденных снижает частоту формирования и тяжесть течения БЛД, причем для каждого гестационного возраста увеличение риска разви-

тия БЛД в определенный промежуток времени находится в обратной зависимости от использования дексаметазона на этом же временном отрезке. Однако, сопоставление положительных эффектов дексаметазона с его побочными действиями, особенно с отдаленными тяжелыми неврологическими последствиями, завершилось строгим регламентированием постнатального применения дексаметазона [51]. Гидрокортизон не оказывает влияния на частоту формирования и тяжесть течения БЛД. Дексаметазон обычно используется в небольших дозах и короткое время для облегчения экзтубации [52]. Пилотные исследования продемонстрировали улучшение исхода легочного процесса вследствие интратрахеальной инстилляцией будесонида вместе с сурфактантом без дальнейших нежелательных побочных эффектов (через 2–3 года) [53, 54].

В сравнительных рандомизированных исследованиях у детей с гестационным возрастом менее 30 нед, получивших кислородотерапию при рождении, к возрасту 7 лет не было выявлено существенных различий в частоте осложнений между группами с системным применением дексаметазона и ингаляционным введением будесонида, кроме несколько более высокого систолического артериального давления и частоты формирования бронхиальной астмы в группе, пролеченной дексаметазоном [55]. В большом рандомизированном исследовании показано, что раннее (в течение 24 ч после рождения) интратрахеальное введение будесонида снижает частоту БЛД у глубоко недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед — до 28 против 38% в группе плацебо [56]. Продemonстрировано увеличение частоты удачной экзтубации при использовании ингаляционного будесонида без снижения частоты формирования БЛД [57].

Подробно изучалась эффективность ингаляционного введения оксида азота. В систематическом обзоре, включающем результаты 11 исследований, подтверждено благоприятное влияние метода на БЛД в виде уменьшения проявлений дыхательной недостаточности [58–60]. Американское агентство по контролю и качеству продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует ингаляционное введение оксида азота доношенным новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 35 нед [42]. На основании систематического обзора, размещенного в библиотеке Cochrane, ингаляции оксида азота неэффективны для профилактики БЛД при позднем назначении; раннее рутинное применение у недоношенных детей, напротив, может снизить тяжесть повреждения головного мозга и улучшить выживание в отсутствие БЛД, однако и не предотвратит его развития [61, 62].

В связи с незрелостью антиоксидантной (как и эндокринной) системы, а также в связи с витаминным дефицитом у недоношенных новорожденных в ранних работах были исследованы эффекты ряда препаратов этой линии, в том числе заместительной терапии тироксином, эстрадиолом, прогестероном. По результатам исследований, указанные препараты не рекомендованы для рутинного применения: подробности представлены в обзоре W. Shou-Yien и соавт. [42].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. *Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии*. — М.: ПедиатрЪ; 2013. 176 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegochnoi displazii*. Moscow: PediatrЪ; 2013. 176 p. (In Russ).]

Ряд медикаментов при БЛД применяется симптоматически: бронходилататоры — при бронхоспазме с кратковременным эффектом, кофеин — при эпизодах апноэ [63], хотя в рандомизированных исследованиях у новорожденных, получавших кофеин, зафиксировано снижение потребности в кислороде и уменьшение длительности вентиляционной поддержки [64]. Кроме того, при обследовании в возрасте 5 лет степень моторно-координационных расстройств была меньше у детей, получивших кофеин в неонатальном периоде, по сравнению с группой плацебо [65]. Нет достаточных доказательств влияния диуретиков на формирование БЛД, но практикуется краткосрочное применение препаратов этого класса при задержке жидкости в связи с угрозой отека легких [42, 66, 67].

На современном этапе активно развиваемым профилактическим направлением является вакцинация глубоко недоношенных детей с целью снижения их заболеваемости и смертности [68, 69]. Получены доказательства эффективности и безопасности пассивной иммунизации детей с БЛД против синцитиальной вирусной инфекции: из 174 вакцинированных детей с БЛД (в Научном центре здоровья детей) ни один не имел РСВ-обусловленного обострения заболевания в течение всего эпидемического сезона [9, 70].

Патогенетически обоснованное введение стволовых клеток пока проходит стадию экспериментального применения [71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время большинство детей с БЛД выживают, но сохраняются повышенный риск развития респираторных инфекций, гиперреактивности бронхов, а также таких тяжелых осложнений, как легочное сердце, рецидивирующие пневмотораксы. Все больше доказательств того, что выздоровление от БЛД к 2–3 годам весьма условно. Верификация исхода БЛД в настоящее время подразумевает под собой уточнение состояния респираторной системы ребенка, перенесшего механическую вентиляцию легких в неонатальном периоде, к моменту окончания раннего детского возраста. Профилактика неблагоприятных исходов БЛД с развитием хронического бронхолегочного процесса должна включать вакцинацию против инфекций, имеющих влияние на респираторную систему (РСВ, пневмококковая, гемофильная, грипп). Очевидно, что необходимо создание регистров детей с БЛД и многоцентровые отечественные исследования с изучением исходов болезни, а также разработкой рекомендаций для подростков и молодых взрослых, имевших это заболевание в анамнезе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

К.А. Казакова <http://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

2. Российское респираторное общество. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 4. — С. 6–15. [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegochnykh zabolevaniy u detei. *Pediatriia*. 2010;89(4):6–15. (In Russ).]

3. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией. — М.; 2014. 28 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s bronkholegochnoi displaziei. Moscow; 2014. 28 p. (In Russ).]
4. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. Бронхолегочная дисплазия у детей / Болезни органов дыхания. [Ovsyannikov DYu, Kuz'menko LG, Degtyareva EA. Bronkholegochnaya displaziya u detei. In: *Bolezni organov dykhaniya*. (In Russ).] Доступно по: <http://www.medvuz.com/med1808/t5/2.php>. Ссылка активна на 13.06.2016.
5. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2013. — Т. 5. — № 1. — С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DYu. The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2013;5(1):5–11. (In Russ).]
6. Патент на изобретение № 0240166. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ от 10.10.2010. [Patent RUS № 0240166/10.10.2010. Zaregistrovano v Gosudarstvennom reestre izobretenii RF. Yatsyk GV, Davydova IV, Kustova OV. Sposob otsenki stepeni tyazhesti bronkholegochnoi displazii. (In Russ).]
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109(2):330–338. doi: 10.1542/peds.109.2.330.
8. Давыдова И.В., Цыгина Е.Н., Кустова О.В. и др. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией // *Российский педиатрический журнал*. — 2008. — № 3. — С. 4–6. [Davydova IV, Tsygina YeN, Kustova OV, et al. Diagnosis of congenital respiratory diseases in children with bronchopulmonary dysplasia. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;(3):4–6. (In Russ).]
9. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В. и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 2. — С. 34–40. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
10. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В. и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 514–518. [Davydova IV, Anikin AV, Kustova OV, et al. Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease. *Current pediatrics*. 2015;14(4):514–518. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1392.
11. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2010. 48 с. [Davydova IV. *Formirovaniye, techeniye i iskhody bronkholegochnoi displazii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2010. 48 p. (In Russ).]
12. Greenough A, Kotecha S, Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. In: *Respiratory diseases in infants and children*. European Respiratory Society; 2006. p. 217–233. doi: 10.1183/1025448x.00037014.
13. Glowacka E, Lis G. Bronchopulmonary dysplasia early and long-term pulmonary sequelae. [Polish] *Pneumonol Alergol Pol*. 2008; 76(6):437–445.
14. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321–328. doi: 10.1183/09031936.00127107.
15. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. — М.: МДВ; 2010. 152 с. [Ovsyannikov DYu. *Sistema okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, stradayushchim bronkholegochnoi displaziei*. *Rukovodstvo dlya praktikyushchikh vrachei*. Moscow: MDV; 2010. 152 p. (In Russ).]
16. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intra-uterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993;306(6881):817–820. doi: 10.1136/bmj.306.6881.817.
17. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990; 323(26):1793–1799. doi: 10.1056/NEJM199012273232603.
18. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клиничко-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 2001. 21 с. [Starevskaya SV. *Bronkholegochnaya displaziya u detei (faktory riska formirovaniya, klinichko-rentgenologicheskie osobennosti razlichnoi stepeni tyazhesti zabolevaniya)*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2001. 21 p. (In Russ).]
19. Vrijlandt E, Duivman EJ. Pulmonary function testing in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. In: Frey U, Merkus PJFM, editors. *Pediatric lung function*. V. 47. European Respiratory Society; 2010. p. 251–262. doi: 10.1183/1025448x.00011309.
20. Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(6):570–576. doi: 10.1002/ppul.20412.
21. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108–113. doi: 10.1542/peds.2005-2522.
22. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(4):1012–1018. doi: 10.2214/AJR.05.0383.
23. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Л.А., Зайцева Э.Г. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2007. — Т. 86. — № 4. — С. 35–42. [Ovsyannikov DYu, Kuz'menko LG, Degtyareva LA, Zaitseva EG. Bronchopulmonary dysplasia in infants. *Pediatria*. 2007;86(4):35–42. (In Russ).]
24. Mahut B, De Blic J, Emond S, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F459–464. doi: 10.1136/adc.2006.111765.
25. Овсянников Д.Ю., Комлева Н.А., Оболадзе Т.Б. и др. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 12–20. [Ovsyannikov DYu, Komleva NA, Oboladze TB, et al. Modern algorithms for diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011;3(1):12–20. (In Russ).]
26. medconfer.com [интернет]. Сергеева О.В. Стратификация риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. — 2012. — Т. 2. — № 11. — 2012-11-376-A-1774. [Sergeeva OV. Stratifikatsiya riska razvitiya bronkholegochnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012; 2(11):ID:2012-11-376-A-1774. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/1774>. Ссылка активна на 19.07.2016.
27. Hayes D, Jr., Meadows JT, Jr., Murphy BS, et al. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):128–133. doi: 10.4104/pcrj.2011.00002.
28. De Paepe ME, Greco D, Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs. *Exp Lung Res*. 2010;36(7):399–410. doi: 10.3109/01902141003714031.
29. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers*. 2010;29(1):1–9. doi: 10.3233/DMA-2010-0720.
30. Володин Н.Н. Бронхолегочная дисплазия. Учебно-методическое пособие. — М.: РГМУ; 2010. 56 с. [Volodin NN. *Bronkholegochnaya displaziya. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: RGMU; 2010. 56 p. (In Russ).]
31. Caputo S, Furcolo G, Rabuano R, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(9):704–706. doi: 10.2459/JCM.0b013e328332e745.
32. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, et al. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1464–1469. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00458.x.
33. Eryigit-Madzamuse S, Strauss V, Baumann N, et al. Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(6):F524–529. doi: 10.1136/archdischild-2014-308007.
34. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr*. 2010;157(4):610–616.e611. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002.
35. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053–2063. doi: 10.1056/NEJMoa067187.
36. Hovi P, Andersson S, Raikkonen K, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr*. 2010;156(1):54–59.e51. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.022.

37. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167(5):982–986.e982. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.067.
38. Nobile S, Noviello C, Cobellis G, Carnielli VP. Infants with bronchopulmonary dysplasia prone to gastroesophageal reflux? A prospective observational study with Esophageal pH-Impedance monitoring. *J Pediatr*. 2015;167(2):279–285.e271. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.05.005.
39. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub3.
40. Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970–1979. doi: 10.1056/NEJMoa0911783.
41. Kribs A, Hartel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010;222(1):13–17. doi: 10.1055/s-0029-1241867.
42. Wu SY, Sachin G, Chung-Ming C, Tsu-Fuh Y. *Bronchopulmonary dysplasia, lung diseases — selected state of the art reviews* [Internet]. Ed by Dr. M.I. Elvisegran. InTech; 2012. 690 p [cited 2016 Jun 21]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/lung-diseases-selected-state-of-the-artreviews/bronchopulmonary-dysplasia>.
43. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. — М.: Союз педиатров России; 2009. С. 342–347. [Baranov AA, Al'bitskii VYu. *Smertnost' detskogo naseleniya Rossii (tendentsii, prichiny i puti snizheniya)*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2009. p. 342–347. (In Russ).]
44. Давыдова И.В., Мигали А.В., Акоев Ю.С. и др. Возможность благоприятного исхода бронхолегочной дисплазии у ребенка с тяжелым течением заболевания // *Справочник педиатра*. — 2011. — № 4. — С. 33–39. [Davydova IV, Migali AV, Akoev YuS, et al. *Vozmozhnost' blagopriyatnogo iskhoda bronkholegochnoi displazii u rebenka s tyazhelym techeniem zabolevaniya*. *Spravochnik pедиатра*. 2011;(4):33–39. (In Russ).]
45. *Российское респираторное общество. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа*. — М.; 2012. 80 с. [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. *Bronkholegochnaya displaziya u detei*. *Nauchno-prakticheskaya programma*. Moscow; 2012. 80 p. (In Russ).]
46. Horbar JD, Soll RF, Edwards WH. The Vermont Oxford Network: a community of practice. *Clin Perinatol*. 2010;37(1):29–47. doi: 10.1016/j.clp.2010.01.003.
47. Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–432. doi: 10.1542/peds.2007-328.
48. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др. *Методическое письмо «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении»* / Под ред. Д.Н. Дегтярева. — М.; 2011. 72 с. [Antonov AG, Borisevich OA, Burkova AS, et al. *Metodicheskoe pis'mo «Intensivnaya terapiya i printsipy vykhazhivaniya detei s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela pri rozhdenii»*. Ed by D.N. Degtyarev. Moscow; 2011. 72 p. (In Russ).]
49. Рындин А.Ю., Антонов А.Г. Патент RU 2416388 C1 Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Опубл. в бюллетене № 11 от 20.04.2011. [Patent RU 2416388/20.04.2011. Byul. №11. Ryndin AYu, Antonov AG. C1 Sposob profilaktiki bronkholegochnoi displazii u novorozhdennykh s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii. (In Russ).]
50. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016; 375(5):486–487. doi: 10.1056/NEJMc1605902.
51. Wu SY, Tessa J, Medha K, et al. Postnatal corticosteroid to prevent or treat chronic lung disease in preterm infants. *Neonatology Today*. 2009;4(11):1–8.
52. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.
53. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5): e1310–1318. doi: 10.1542/peds.2007-1973.
54. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(4):537–541. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.049.
55. Wilson TT, Waters L, Patterson CC, et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled (the Open Study of Early Corticosteroid Treatment). *Pediatrics*. 2006;117(6):2196–2205. doi: 10.1542/peds.2005-2194.
56. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497–1506. doi: 10.1056/NEJMoa1501917.
57. Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme FM. WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002311. doi: 10.1002/14651858.CD002311.pub2.
58. Field D, Elbourne D, Truesdale A, et al. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: the INNOVO multicentre randomised controlled trial (ISRCTN 17821339). *Pediatrics*. 2005;115(4):926–936. doi: 10.1542/peds.2004-1209.
59. Mestan KK, Marks JD, Hecox K, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med*. 2005;353(1):23–32. doi: 10.1056/NEJMoa043514.
60. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005150. doi: 10.1002/14651858.CD005150.pub2.
61. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al. NIH consensus development conference: Inhaled nitric oxide therapy for premature infants. *Pediatrics*. 2011;127(2):363–369. doi: 10.1542/peds.2010-3507.
62. Mercier JC, Hummler H, Durmeyer X, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738): 346–354. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60664-2.
63. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.
64. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19): 1893–1902. doi: 10.1056/NEJMoa073679.
65. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr*. 2014;165(2):356–359.e352. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.016.
66. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001453. doi: 10.1002/14651858.CD001453.pub2.
67. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001817. doi: 10.1002/14651858.CD001817.pub2.
68. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 30–37. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):30–37. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.
69. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):580–588. doi: 10.1097/pcc.0b013e3182070990.
70. Баранов А.А., Давыдова И.В., Турти Т.В. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 48–53. [Baranov AA, Davydova IV, Turti TV, et al. Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):48–53. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.518.
71. van Haften T, Byrne R, Bonnet S, et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1131–1142. doi: 10.1164/rccm.200902-01790C.
72. Balasubramaniam V, Ryan SL, Seedorf GJ, et al. Bone marrow-derived angiogenic cells restore lung alveolar and vascular structure after neonatal hyperoxia in infant mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(3):L315–323. doi: 10.1152/ajplung.00089.2009.