

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАПЕВАЛОВА

Елена Юрьевна

ИСХОДЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

3.1.29 – Пульмонология

3.1.25 – Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители

доктор медицинских наук

Бойцова Евгения Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Сперанская Александра Анатольевна

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Бронхолегочная дисплазия: определение, классификация, эпидемиология.....	13
1.2 Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии.....	15
1.3 Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии с рождения и до совершеннолетия.....	20
1.4 Коморбидная патология у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.....	23
1.5 Особенности структурных нарушений легочной ткани у детей и подростков, перенесших бронхолегочную дисплазию.....	24
1.6 Характеристика функциональных нарушений у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Характеристика обследованных детей и дизайн клинического исследования	37
2.2 Методы исследования.....	40
2.3 Статистическая обработка результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ИХ МАТЕРЕЙ.....	48
3.1 Характеристика матерей обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе	48
3.2 Особенности течения ante - и интранатального периода развития.....	51
3.3 Гистологическое исследование последа	54
3.4 Характеристика периода новорожденности обследованных детей.....	55
3.5 Сопутствующая патология недоношенных новорожденных в период формирования болезни	59
3.6 Особенности клинического течения у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.....	61
3.7 Особенности объективного осмотра у детей с бронхолегочной дисплазией	

в анамнезе.....	63
3.8 Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе	63
3.9 Компьютерно-томографическая картина легких у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии	65
3.10 Оценка функции внешнего дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.....	72
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	75
4.1 Соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей	75
4.2 Особенности течения беременности	77
4.3 Особенности течения интранатального периода	79
4.4 Гистологические исследования последа.....	80
4.5 Характеристика периода новорожденности детей с легкой и среднетяжелой/тяжелой бронхолегочной дисплазией	81
4.6 Сопутствующая патология недоношенных новорожденных в период формирования болезни в зависимости от степени тяжести	86
4.7 Особенности клинического течения у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести.....	89
4.8 Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания.....	92
4.9 Структурные изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии легких у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания.....	96
4.10 Оценка функционального состояния детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести заболевания	98
4.11 Оценка факторов риска развития среднетяжелой и тяжелой степени тяжести бронхолегочной дисплазии	102

ГЛАВА 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В АНАМНЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ.....	106
5.1 Особенности периода новорожденности у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания	106
5.2 Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии в зависимости от методов выхаживания.....	111
5.3 Нарушения легочной структуры по данным высокоразрешающей компьютерной томографии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания.....	114
5.4 Особенности функциональных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания	117
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	122
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	146
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхолегочная дисплазия (БЛД), в настоящее время, самое частое хроническое обструктивное заболевание легких у детей раннего возраста, связанное с незрелостью легочных структур, воспалительными изменениями и последующим фиброзированием легких в результате проводимых реанимационных мероприятий в периоде новорожденности [56, 74]. Несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных новорожденных в последние годы, частота БЛД не уменьшается и составляет от 7 до 80% среди недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста (ГВ), по-прежнему, представляя серьезную терапевтическую проблему в неонатологической и педиатрической практике [52, 139, 193, 245]. Первое описание пациентов с БЛД было сделано в 1967 г. Northway et al., «классическая» форма БЛД характеризовалась грубым повреждением легких вследствие механической вентиляции и экспозиции высоких концентраций кислорода у младенцев с минимальной степенью недоношенности [190]. В последние годы совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей привело к выживанию детей с экстремальной и очень низкой массой тела (ЭНМТ, ОНМТ). Именно у таких пациентов в настоящее время диагностируется «новая» БЛД, имеющая более легкое течение и связанная с остановкой альвеолярного и сосудистого легочного развития [55, 126, 131]. В первые месяцы и годы жизни БЛД характеризуется выраженными респираторными симптомами, значительными нарушениями вентиляционной и газообменной функции легких и выраженными рентгенологическими изменениями [65, 68, 88, 158, 163, 180, 228, 229]. Считается, что с возрастом в большинстве случаев происходит уменьшение и часто полное исчезновение клинических симптомов и рентгенологических изменений, улучшение или нормализация показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [6, 39, 59, 70, 96]. Однако, результаты немногочисленных зарубежных и отечественных исследований демонстрируют структурные и вентиляционные

нарушения у детей и подростков с историей БЛД [12, 27, 34, 122, 123, 185, 238]. По мнению специалистов, пациенты с БЛД в анамнезе могут иметь условия для более быстрого «физиологического» снижения показателей ФВД и представляют группу риска по формированию хронической обструктивной патологии легких (ХОБЛ) у молодых взрослых [57, 109, 166]. Определение последствий БЛД и влияния этой патологии раннего детства на респираторное здоровье в детском, подростковом и молодом возрасте имеет большое значение для разработки стратегии и тактики диспансерного наблюдения, лечебных и профилактических мероприятий в разные возрастные периоды.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в литературе имеются ограниченное число исследований, изучающие последствия бронхолегочной дисплазии у детей старшего возраста и подростков. В зарубежных исследованиях с использованием современных методов рентгенологической и функциональной диагностики у подростков и молодых взрослых с историей БЛД и недоношенности обнаружено длительное сохранение нарушений ФВД и рентгенологических изменений, даже при отсутствии клинических симптомов [46, 73, 122, 156, 159, 162, 185, 238]. В работах, посвященных этой теме, обычно представлены данные, касающиеся тяжелой и среднетяжелой БЛД, легкая БЛД, являющаяся в настоящее время наиболее частым вариантом болезни является наименее исследованной. Малоизученными остаются последствия «новой» БЛД у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, получивших терапию сурфактантом и щадящие режимы вентиляции. Отсутствуют алгоритмы диспансерного наблюдения и обследования для определения последствий БЛД у детей после снятия неонатального диагноза. Таким образом, исследования в данном направлении сейчас являются актуальным и необходимым.

Цель исследования

Определить исход бронхолегочной дисплазии у детей и подростков на основании изучения клинического течения, лучевых симптомов, состояния

механической и газообменной функции легких в течение длительного периода наблюдения.

Задачи исследования

1. Проследить динамику респираторных симптомов у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста пациентов, в связи с различиями в методах выхаживания недоношенных в периоде новорожденности.

2. Изучить роль различных перинатальных факторов в формировании тяжести болезни в периоде новорожденности.

3. Оценить характер структурных изменений на основании данных компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста детей, в связи с различиями в технологии выхаживания недоношенных.

4. Оценить состояние механической и газообменной функции легких у детей и подростков после БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста детей в связи с различиями в технологии выхаживания недоношенных.

5. Изучить характер соматической патологии у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести заболевания в периоде новорожденности и на момент проведения исследования.

6. Определить необходимый комплекс диагностических методик для выявления последствий бронхолегочной дисплазии у подростков с целью обеспечения адекватного медицинского наблюдения и профилактики респираторных нарушений в последующей жизни.

Научная новизна

- Впервые определены исходы бронхолегочной дисплазии, как хронической обструктивной патологии раннего детского возраста, у детей и подростков с учетом

исходной степени тяжести болезни и совершенствования технологии медицинской помощи недоношенным детям.

- Впервые установлены особенности клинического течения заболевания при длительном наблюдении в зависимости от различий в технологии выхаживания недоношенных и степени тяжести бронхолегочной дисплазии.
- Впервые оценены структурные и функциональные изменения дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания и различий в технологии выхаживания недоношенных новорожденных.
- Впервые установлены характер соматической патологии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные особенности клинического течения, функциональных и структурных изменений легочной ткани у детей разного возраста с различной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии в анамнезе, позволят осуществлять лечебные мероприятия и диспансерное наблюдение соответственно тяжести выявленных изменений, как в периоде формирования болезни, так и на более поздних этапах наблюдения.

На основании результатов проведенного исследования предложен диагностический комплекс для определения последствий бронхолегочной дисплазии у детей и подростков.

Установленные последствия бронхолегочной дисплазии, как хронической обструктивной патологии раннего детского возраста у детей и подростков, позволят в молодом и старшем возрасте проводить целенаправленные реабилитационные и профилактические мероприятия для предотвращения прогрессирования болезни.

Полученные, в ходе проведенного исследования, данные позволят терапевтам и пульмонологам продолжить изучение последствий бронхолегочной

дисплазии и расширить представление о возможностях формирования хронической обструктивной болезни легких у молодых взрослых.

Методология и методы исследования

В качестве методологического субстрата диссертационной работы были использованы, как отечественные, так и зарубежные публикации, посвященные теме проводимого исследования.

Клинико-anamнестический метод исследования использовался для оценки особенностей течения беременности и родов, периода новорожденности и динамики клинического течения.

Для оценки функционального состояния и структурных нарушений легочной ткани у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию, использовались инструментальные методы исследования.

Полученные в ходе исследования результаты были внесены в электронную базу данных, проведена их статическая обработка. Результаты статистического анализа представлены в 3 главах диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Бронхолегочная дисплазия вне зависимости от различий в технологии выхаживания недоношенных и степени тяжести заболевания имеет благоприятное клиническое течение, однако, у части детей длительно сохраняются рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции на фоне респираторных инфекций.

2. Отягощенный материнский анамнез, патологическое течение ante- и перинатального периодов предрасполагает к более тяжелому течению болезни.

3. Недоношенные дети, перенесшие бронхолегочную дисплазию, в школьном и подростковом возрасте имеют высокую частоту бронхиальной гиперреактивности, снижение диффузионной способности легких и тенденцию к обструктивным нарушениям функции внешнего дыхания.

4. Дети и подростки с бронхолегочной дисплазией в анамнезе, независимо от особенностей выхаживания и степени тяжести заболевания имеют стойкие структурные нарушения легочной ткани, выявляемые при КТ, степень выраженности которых оценивалась при использовании разработанной балльной оценки распространенности структурных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью примененных автором методов, использованных в исследовании (КТ, КИФВД), а также количеством больных, включенных в исследование. В ходе статистической обработки данных по решению задач исследования автором использованы адекватные статистические методы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: "Булатовских чтениях" ПСПбГМУ им.И.П.Павлова (Санкт-Петербург, 2014г); IX Российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург – 2014); VII Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург - 2015» (Совместно с НЦЗД); Санкт-Петербургском радиологическом обществе, "Неменовские чтения" ПСПбГМУ им.И.П.Павлова (Санкт – Петербург, 2015г); VIII Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург — 2016»; X Юбилейной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург - 2017»; III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт - Петербург, 2017г); IX Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием "Медицинская диагностика - 2017г" (Москва, 2017г); XII Всероссийском ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология, качество» (Москва, 2017г); XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт -

Петербург, 2017г); Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи» (Санкт-Петербург, 2017г); IX Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века» (Совместно с НЦЗД) (Санкт-Петербург, декабрь 2017г); X Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием "Медицинская диагностика - 2018г" (Москва, 2018г); XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018» (Москва, 2018г); XIII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2018г); VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Москва, 2021г); XII международном конгрессе «Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2021г); XV Юбилейный Всероссийский Национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Красногорск, 2021г)

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и 3 статьи в издании международной референтивной базы данных Scopus.

Реализация работы

Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения и консультативно-диагностического центра Ленинградской Областной Детской Клинической Больницы. Научный материал, полученный в результате проведенного исследования, используется в учебном процессе на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы. Автором лично осуществлен осмотр обследуемых групп пациентов, произведен сбор анамнеза, проработана медицинская документация, разработана база данных с последующей статистической обработкой полученных результатов с анализом и формулированием выводов проведенного исследования, практических рекомендаций. Результаты исследования были представлены на научно-практических конференциях и опубликованы в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 180 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав, посвященных результатам проведенного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка литературы. Работа включает 57 таблиц, 25 рисунков. Список литературы содержит 254 источник, включая 213 зарубежных и 41 отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бронхолегочная дисплазия: определение, классификация, эпидемиология

В настоящее время во всем мире бронхолегочная дисплазия является самым частым хроническим заболеванием легких у недоношенных новорожденных [6, 57, 139]. Прошло уже более 50 лет с момента первичного описания болезни, за это время изменились подходы к диагностике, лечению и профилактике, что оказало влияние на эпидемиологию, патогенез и клиническое течение [55, 57, 66]. Ранее БЛД рассматривалась преимущественно как заболевание, возникающее в результате баротравмы и кислородной токсичности после длительного воздействия респираторной поддержки у умеренно недоношенных детей с тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) [190]. В настоящее время БЛД определяется как заболевание, которое связано с задержкой развития легких и действием провоспалительных стимулов в перинатальном периоде у крайне недоношенных новорожденных [55]. Согласно этим представлениям, БЛД подразделяется на 2 формы: классическую и «новую». Впервые БЛД была описана в 1967 году W. Northway у 32 недоношенных новорожденных, средний вес которых составлял 2200 граммов и ГВ – 32 недели. Дети имели тяжелый РДС, для лечения которого использовалась длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и высокие концентрации кислорода [190]. Заболевание сопровождалось значительными нарушениями структуры легкого, тяжелым клиническим течением и высокой смертностью. Повреждение незрелых легочных структур вследствие волюмо- и баротравмы сопровождалось выраженным воспалением дыхательных путей, гипертрофией гладкой мускулатуры бронхов, формированием фиброза и эмфиземы легких.

Спустя 25 лет с момента первого описания болезни, совершенствование респираторных методик, использование антенатальных стероидов с целью пролонгации беременности, а также введение сурфактанта с целью профилактики РДС, привели к выживанию детей с ЭНМТ и появлению «новой» формы БЛД [55,

140]. В отличие от классической формы БЛД, описанной W. Northway, «новая» форма характеризовалась более легким клиническим течением и была обусловлена задержкой альвеолярного и сосудистого легочного развития, минимальными воспалительными и фиброзными изменениями. В настоящее время выделение «новой» и классической формы БЛД считается нецелесообразным, так как в клинической практике трудно отличить эти формы, и «новая» форма может трансформироваться в классическую [23].

Несмотря на достигнутый прогресс в выхаживании недоношенных новорожденных, снижение заболеваемости не произошло и болезнь продолжает диагностироваться преимущественно среди глубоконедоношенных детей. Частота БЛД в разных странах варьирует в широких пределах, от 7 до 80% среди недоношенных в зависимости от ГВ и используемых критериев диагностики [39, 64, 132, 187, 246].

На сегодняшний день отсутствует информация о частоте БЛД в Российской Федерации, имеются лишь сообщения о распространенности в отдельных учреждениях, имеющиеся сведения касаются частоты заболевания в отдельных центрах. Так, в различных центрах Москвы и Московской области БЛД встречалась с частотой от 3,4 до 48,7%, в Санкт-Петербурге - 19-87% [24, 41]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном под руководством профессора Богдановой А.В. (2009г) и включавшем 3024 ребенка, распространенность БЛД у детей Санкт-Петербурга и Ленинградской области составила 0,13% [11].

В настоящее время общепринятых диагностических критериев БЛД нет, различными центрами используются различные критерии [44, 65, 190, 231, 246]. В качестве ключевого диагностического признака рассматривают возраст, при котором сохраняется потребность в респираторной поддержке: 28 дней постнатальной жизни или постконцептуальный возраст (ПКВ) 36 недель, степень тяжести определяется на основании режима и длительности кислородотерапии в возрасте 36 недель или 56 дней ПКВ в зависимости от срока гестации [139]. Оба определения для диагностики БЛД актуальны и продолжают использоваться по настоящее время, оказывая влияние на эпидемиологию заболевания.

В России первые исследования, посвященные БЛД, появились в конце 90-х годов прошлого столетия под руководством Богдановой А.В. На сегодняшний день в зарубежной литературе накоплена информация о последствиях БЛД у подростков и молодых взрослых, в то время как в России появляются лишь первые пациенты, перешедшие во взрослую жизнь.

1.2 Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии

Причина заболевания до настоящего времени остается до конца неизученной, считается, что БЛД имеет многофакторную природу. В качестве факторов риска формирования болезни рассматриваются генетические, пренатальные и постнатальные причины.

Основным фактором риска развития БЛД является недоношенность, характеризующийся незрелостью легочных структур, а также дефицитом сурфактанта [31]. Частота и степень тяжести заболевания обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении [187, 201]. Так, глубоконедоношенные с ЭНМТ менее 750г формируют БЛД в 50% случаев, с увеличением массы тела при рождении процент заболеваемости снижается, и при весе более 1000г составляет 15%, более 1250г встречается у 7% новорожденных [59, 142]. В исследовании Klinger et al. частота БЛД среди детей с ГВ 25 недель составила 50,1%, в то время как недоношенные с ГВ 30-32 недели развивали БЛД в 4,1% случаев [199].

Высокий риск развития БЛД отмечен у недоношенных новорожденных, родившихся малыми для ГВ [107, 142, 199, 200]. В российских исследованиях частота новорожденных маловесных для ГВ среди недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ) составила 23% и увеличивалась до 38% у детей с ЭНМТ [108]. Eriksson L. с соавт. отметили, что недоношенные новорожденные, чей вес отличался на 2 стандартных отклонения от среднего, риск развития БЛД повышался в 2,7 раз [198]. При наблюдении за 1318 недоношенными с ГВ < 32 нед (183 с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР)) было выявлено, что дети,

родившиеся малыши для ГВ, статистически значимо чаще развивали БЛД (ОШ=3,80, 95%ДИ, 2,11 – 6,84) и имели летальный исход (ОШ=4,54, 95%ДИ, 2,56 – 8,04) [133].

Предрасположенность к развитию БЛД отмечена среди представителей мужского пола, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы мальчиков [78, 235]. Непропорциональный рост легкого, когда рост легочной паренхимы отстает от роста дыхательных путей, узость дыхательных путей в сочетании с поздней выработкой сурфактанта внутриутробно, обуславливает повышенную склонность мальчиков к развитию более тяжелого течения БЛД [42, 54, 66, 90].

Среди антенатальных факторов риска развития БЛД стоит выделить влияние возраста и соматической патологии матери [42, 171]. Материнский возраст старше 35 лет рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода беременности, что связывают с наличием сопутствующих заболеваний у женщин старшего возраста, однако, результаты проведенных исследований противоречивы/ Так, M.Jiang с соавт. при обследовании 1169 недоношенных и 1317 доношенных детей обнаружили, что матери старше 35 лет имели статистически значимо более высокий риск рождения недоношенного ребенка по сравнению с контрольной доношенной группой [42]. В исследовании J. Kanungo с соавт. получены противоположные данные, частота развития БЛД у недоношенных менее 32 недель была сопоставима и не различалась среди женщин различного возраста (n=12326, от 15 до 54 лет) и колебалась от 17 до 18,9%. Vohr с соавт. обнаружили низкую смертность и низкую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 3-4 степени у недоношенных новорожденных, родившихся от женщин в возрасте 40 лет, в тоже время, возраст матери не влиял на частоту развития БЛД [171].

Наличие соматической патологии матери предрасполагает к патологическому течению беременности и возможному преждевременному родоразрешению с риском развития БЛД. Повышенный риск преэклампсии, отслойки плаценты и риск преждевременных родов отмечен у матерей с артериальной гипертензией. Распространенность гипертонической болезни (ГБ)

среди беременных женщин по данным зарубежной литературы колеблется от 5 до 18,4%, в России от 5-30% [1, 127, 177, 204, 206]. Систематический обзор, проведенный A. Razak. с соавт., показал высокий риск развития БЛД от матерей с ГБ, однако, это касалось преимущественно недоношенных детей с ГВ менее 29 недель [203]. Механизм респираторных нарушений обусловлен нарушением созревания и роста легкого плода в результате дефектного ангиогенеза, характеризующегося снижением функционально активных циркулирующих ангиогенных факторов (плацентарный фактор роста) и повышением антиангиогенных факторов (растворимый эндоглин и рецептор эндотелиального фактора роста сосудов) [87, 176]. В других исследованиях не было выявлено взаимосвязи между ГБ, преждевременными родами и БЛД, развитие БЛД отмечалось только у детей от матерей с преэклампсией [176, 194]. По данным Vose с соавт. сочетание преэклампсии и малого веса для срока гестации у ребенка ассоциировалось с высоким риском БЛД, в то время как наличие только преэклампсии не влияло на частоту развития болезни [107].

Немногочисленные работы отмечают высокий риск перинатальных осложнений у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой (БА), распространенность которой в этой популяции по зарубежным и отечественным исследованиям составляет от 8 до 13% [2, 17, 18, 97, 144, 242]. Хроническая гипоксия в результате неконтролируемой БА приводит к нарушению функции плаценты и гипоксии плода, что в свою очередь способствует нарушению развития плода и риску преждевременных родов. У женщин, не получавших лечение БА ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), отмечается снижение активности фермента плацентарной 11 – b гидроксистероид дегидрогеназы, что повышает передачу кортизола к плоду и приводит к ограничению роста [173, 213]. Таким образом, контроль над течением заболевания во время беременности может способствовать снижению риска неблагоприятных последствий у ребенка [43].

Табакокурение среди беременных предрасполагает к таким неблагоприятным исходам, как ограничение роста и развития плода, мертворождение, отслойка плаценты с преждевременным родоразрешением [52,

106, 243]. Распространенность курения среди женщин во время беременности в развитых странах колеблется от 10-20%, а недоношенные новорожденные, родившиеся от курящих во время беременности матерей склонны к развитию таких патологических состояний, как РДС, БЛД, ВЖК, язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) [175]. В работе L.A. Morrow и соавт. при обследовании 587 недоношенных новорожденных показано, что курение матери во время беременности увеличивало продолжительность кислородной поддержки у новорожденных и в 2 раза повышала вероятность формирования БЛД средней и тяжелой степени. Кроме того, сочетание ГБ у матери с курением во время беременности достоверно увеличивало риск развития БЛД у новорожденных [52]. По данным J.R. Nebel с соавт. новорожденные с ГВ 29-32 недель, чьи матери курили во время беременности, имели более высокий риск развития БЛД, чем новорожденные менее 28 недель гестации. По мнению авторов, более длительное антенатальное воздействие курения способствовало повышению риска развития БЛД [121]. Однако, в других исследованиях связь между курением во время беременности и риском развития БЛД не подтверждалась [104].

Инфекция играет важную роль в патогенезе БЛД, способствуя развитию хориоамнионита, преждевременному родоразрешению или гибели плода. Частота преждевременных родов от беременных с внутриутробной инфекцией (ВУИ) составляет 25-40% и возрастает с уменьшением ГВ [50, 89]. В качестве этиологических факторов рассматриваются *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Streptococcus agalactiae* gr B, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, а также возбудители половых инфекций, такие как *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* [232]. Однако, ключевым микроорганизмом в развитии БЛД считается *Ureaplasma urealyticum* [181, 196]. Частота выявления уреаплазмы из респираторного тракта у недоношенных по данным различных исследований составляет 6-33% [249]. Высокий риск развития БЛД отмечен у новорожденных с массой тела при рождении менее 1250г при выделении уреаплазмы из трахеального аспирата в первые 7 суток жизни [212]. Увеличение

ГВ характеризовалось снижением риска колонизации уреоплазмы в дыхательных путях новорожденных (ОШ=0,821, 95%ДИ, 0,720–0,934) [113].

Уреоплазма считается самой частой причиной развития хориоамнионита, врожденной пневмонии, сепсиса, ретинопатии недоношенных, а также тяжелых поражений головного мозга [83, 84, 253]. По данным различных исследований, хориоамнионит диагностируется в 40-70% случаев преждевременных родов. Факторами, предрасполагающими к развитию хориоамнионита, являются частые вагинальные обследования в период беременности, бактериальный вагиноз, инфекции, передающихся половым путем (ИППП), длительный безводный промежуток, колонизация уреоплазмой и стрептококками группы В, курение, алкоголизм. Мета-анализ 158 исследований показал, что как гистологический, так и клинический хориоамнионит связан с высоким риском развития БЛД [53]. В другом исследовании 188 недоношенных (72 с гистологически подтвержденным хориоамнионитом) показано, что дети с гистологическим хориоамнионитом, статистически значимо чаще развивали БЛД средней и тяжелой степени ($p = 0,001$ и $p = 0,006$, соответственно), пневмоторакс ($p = 0,008$) и имели высокий риск развития легочной гипертензии (ЛГ) по сравнению с детьми без хориоамнионита (25,0% против 8,6%, $p < 0,002$) [130].

Наличие функционирующего открытого артериального протока (ОАП) в неонатальном периоде также считается фактором риска развития БЛД. Увеличение легочного кровотока через лево-правый шунт приводит к отеку легких с повышением давления в легочной артерии и инактивации сурфактанта, что увеличивает продолжительность ИВЛ, и повышает риск формирования БЛД. Установлено, что недоношенные новорожденные с персистирующим ОАП чаще развивают БЛД (42%), чем недоношенные, которые его не имеют (18%) [98]. Инфекция способствует длительному функционированию ОАП у недоношенных новорожденных, мета-анализ 23 исследований продемонстрировал взаимосвязь хориоамнионита и ОАП [81]. Считается, что повышение уровня NO-синтетазы, циклооксигеназы-1,2, типичное для хориоамнионита, способствует продукции сосудодилатирующих простагландинов, которые нарушают закрытие ОАП [254].

В работе A. Gonzalez et al. установлено, что наличие постнатальной инфекции у недоношенных новорожденных стимулирует выработку 6-кетопростагландина и фактора некроза опухоли альфа, медиаторов, нарушающих закрытие, или предрасполагающих к повторному открытию ОАП и повышает риск развития БЛД [136]. Использование антенатальных стероидов при хориоамнионите способствовало снижению риска персистенции ОАП за счет подавления выработки ЦОГ-2 и NO-синтетазы и снижения чувствительности протока к сосудорасширяющим простагландинам, что в свою очередь снижало риск осложнений [136]. В то же время, медикаментозное и хирургическое закрытие протока не оказывало влияние на частоту формирования БЛД у недоношенных новорожденных [58, 61, 112, 195].

В последние десятилетия активно изучается возможность генетической предрасположенности к БЛД. На сегодняшний день отсутствуют определенные генетические факторы, приводящие к развитию БЛД, однако, в ходе исследований выявлены гены, связанные с нарушениями метаболизма сурфактанта, дефектами врожденного и приобретенного иммунитета, а также снижением факторов роста эндотелия сосудов [148, 252].

1.3 Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии с рождения и до совершеннолетия

В первые годы жизни БЛД предрасполагает к повторным респираторным заболеваниям с клиникой бронхообструктивного синдрома. Результаты исследований показали, что недоношенные дети с БЛД имеют более высокий риск повторных госпитализаций, в том числе в отделения интенсивной терапии, по сравнению с доношенными и недоношенными детьми без респираторных проблем. Частота госпитализаций в первые 2 года жизни, по данным различных исследований, колеблется от 50 до 70%, в качестве основного этиологического фактора авторы выделяют респираторно-синтициальную вирусную инфекцию (РСВ-инфекция) [86, 119, 125, 214, 222, 229]. J.R. Groothuis и соавт. при

наблюдении за 30 детьми с БЛД до 2 летнего возраста обнаружили, что 59% пациентов перенесли РСВ-инфекцию, причем стационарное лечение потребовалось 60%. Пик заболеваемости РСВ-инфекцией приходился на первое полугодие жизни и составил 56,2% в группе детей с БЛД (против 4,4% у доношенных) с последующим снижением показателей до 21,4% во втором полугодии [117]. Высокий уровень обострений в периоде грудного возраста и раннего детства отмечен у детей с БЛД в отечественных исследованиях [12, 22, 37]. Так, в работе Овсянникова Д.Ю., классическая форма БЛД предрасполагала к обострениям заболевания, достигая 66% на 1 году с постепенным регрессом респираторной заболеваемости к 3-летнему возрасту, в то время как дети с «новой» формой БЛД имели обострения только до 1 года (8%) [22]. Обострения на 1 году жизни в наблюдении Е.Б. Павлиновой переносили 69% детей с БЛД, причем медикаментозная профилактика в раннем неонатальном периоде способствовала статистически значимому снижению числа обострений (44,4% и 77,8%, $\chi^2=5,28$, $p<0,05$) и риску госпитализаций ($\chi^2=5,28$, ОШ=0,25, $p<0,05$) [28].

Согласно большинству исследований, в дошкольном возрасте дети сохраняют предрасположенность к бронхиальной обструкции на фоне рецидивирующих вирусных инфекций, однако, к школьному возрасту частота этих эпизодов постепенно снижается и редко требует стационарного лечения [162, 209, 219, 223]. В то же время, по мнению других специалистов, БЛД в анамнезе является фактором повышенного риска повторных госпитализаций по поводу респираторных проблем в течение первого десятилетия и, возможно, в течение взрослой жизни [114, 215].

Длительное наблюдение за подростками и молодыми взрослыми с историей БЛД продемонстрировало сохранение респираторных жалоб у части пациентов. Так, W.H. Northway при обследовании первых пациентов с классической формой БЛД, достигших совершеннолетия, обнаружил, что из 26 пациентов 23% сохраняли респираторные симптомы. По сравнению с недоношенными и здоровыми доношенными, пациенты с БЛД чаще отмечали эпизоды свистящего дыхания и рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей [147]. Большинство

исследований, изучавших клиническое течение болезни, обнаружили уменьшение частоты респираторных проблем у детей с БЛД с возрастом, однако, она остается статистически значимо выше, чем у их сверстников, родившихся недоношенными с сопоставимым ГВ, но не имевших БЛД [178, 183, 191, 224]. Интересно, что отсутствие респираторных симптомов заболевания у пациентов, переживших БЛД, могут сочетаться со стойкими нарушениями функции дыхания [149, 150, 166, 167, 184, 191, 226]. Так, de Kleine, при наличии изменений при исследовании функции внешнего дыхания, не обнаружил респираторных симптомов у большинства пациентов с БЛД в возрасте 8 и 18 лет. По мнению авторов, имеющиеся нарушения функции могут способствовать появлению легочных симптомов, в том числе и достаточно тяжелых, во взрослом возрасте [157]. Установлено, что широкое использование респираторных медикаментов и медицинского оборудования у детей и взрослых, переживших БЛД, свидетельствует о длительном сохранении респираторных проблем у этих пациентов [120].

Данные последних исследований, касающиеся пациентов с «новой» формой БЛД, подобны результатам исследований, выполненных в предыдущие годы на группах пациентов с классической БЛД. В работе J.K. Sørensen при наблюдении за детьми школьного возраста, родившимися недоношенными (n=70, 42 с БЛД), более 20% детей с БЛД имели ограничения в повседневной жизни в связи с респираторными симптомами [247]. В работе J. Fawke et al. среди 11-летних детей, родившихся глубоконедоношенными, пациенты с БЛД в анамнезе более чем в два раза чаще имели свистящее дыхание в течение последних 12 месяцев, чем дети без БЛД (25 против 12%, $p < 0,05$) [162].

В клинической практике дети и подростки с БЛД в анамнезе демонстрируют клинические и функциональные нарушения сходные с проявлениями при БА, что нередко приводит к гипердиагностике этого заболевания. Частота развития БА у пациентов перенесших БЛД варьирует от 0 до 51,6% [26, 40, 191, 248]. Систематический обзор 17 исследований, включавший 7433 пациента в возрасте от 5 – 17 лет обнаружил, что у школьников и подростков, перенесших БЛД, чаще ставился диагноз БА, чем у недоношенных без респираторных проблем ($p < 0,05$).

При сравнении частоты БА у детей с классической и «новой» формой БЛД, не было выявлено статистически значимых различий [67]. Помимо повторных эпизодов бронхиальной обструкции, типичных для БЛД и БА, заболевания имеют существенные различия, что может использоваться для дифференциальной диагностики данных состояний. Отсутствие атопической предрасположенности, низкий уровень NO в выдыхаемом воздухе, как маркера эозинофильного воспаления, наличие стойких структурных и функциональных нарушений, отсутствие эффекта от бронходилатационной и противовоспалительной ингаляционной терапии, свидетельствует против диагноза БА [155].

Согласно результатам собственного исследования, Д.А. Кравчук среди 1185 обследованных недоношенных детей в возрасте от 1 до 12 лет, из них 1104 с БЛД в анамнезе, диагноз БА устанавливался в 7% случаев, что соответствует данным эпидемиологических исследований по распространённости БА среди детской популяции [16, 21].

1.4 Коморбидная патология у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

В периоде новорожденности все недоношенные вне зависимости от респираторных проблем имеют коморбидную патологию, обусловленную недоношенностью, а также влиянием анте- и перинатальных факторов. Общие патогенетические механизмы предрасполагают к вовлечению в патологический процесс различных органов и систем, БЛД является лишь одним из компонентов полиорганного поражения. Изучение влияния БЛД на формирование, течение и исход различного рода сопутствующих нарушений предпринимаются исследователями до настоящего времени, демонстрируя противоречивые результаты. Наиболее уязвимыми органами у недоношенных детей являются центральная нервная система (ЦНС) и орган зрения, поражение которых в периоде новорожденности могут приводит к стойким нарушениям в старшем возрасте. В периоде раннего детства перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС) приводит к

нарушению психомоторного и речевого развития, сохраняя у части детей минимальные неврологические нарушения (мелкие нарушения двигательной активности, субнормальные когнитивные способности, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)) к школьному возрасту [6, 137, 250, 251]. Грубая задержка психомоторного развития, эпилепсия и детский церебральный паралич (ДЦП) являются грозными осложнениями ППЦНС и частой причиной инвалидизации детей с историей преждевременных родов [14, 36]. Склонность к развитию ДЦП у детей с БЛД отмечено в ряде исследований, однако, частота заболевания в других работах была сопоставима с недоношенными без респираторных проблем (10-21%), увеличиваясь с уменьшением ГВ [77, 93, 188].

Ретинопатия недоношенных является самой частой патологией зрения у недоношенных новорожденных и также, как и БЛД, обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении. На ранних стадиях развития заболевания, патологические изменения подвергаются регрессу примерно у 78% пациентов, с сохранением минимальных нарушений зрительной функции у части детей в старшем возрасте вне зависимости от диагноза БЛД (кортикальные нарушения зрения, косоглазие, патология рефракции (преимущественно миопия)). Тяжелая степень ретинопатии связана с грубыми нарушениями зрительного органа и может приводить к слепоте [75, 192].

Среди других патологических нарушений, выявляемые у недоношенных новорожденных в школьном и подростковом возрасте является нарушение физического развития, метаболический синдром с развитием ожирения, гипертонии, дислипидемии, нарушение полового развития [241]. Влияние БЛД в формировании этих состояний не доказана [159].

1.5 Особенности структурных нарушений легочной ткани у детей и подростков, перенесших бронхолегочную дисплазию

По мнению большинства исследователей, рентгенологическая картина БЛД имеет тенденцию к медленному улучшению, вплоть до полной нормализации в

процессе роста ребенка [146]. Клиническая картина болезни при этом может не коррелировать с рентгенологическими симптомами, что отражает малоинформативность данного метода для оценки структурных изменений у детей, перенесших БЛД [13, 110]. Высокочувствительным методом для визуализации структурных нарушений легких считается компьютерная томография (КТ). В первом исследовании, изучавшем КТ симптомы у детей с БЛД в возрасте от 2 месяцев до 13 лет, С. Орpenheim с соавт. обнаружили, что все обследованные дети имели структурные нарушения в легких при нормальной рентгенологической картине у 17% [73].

В настоящее время в литературе имеется ограниченное число исследований, посвященных структурным последствиям БЛД у детей старшего возраста и молодых взрослых, как правило, выполненных на небольших группах пациентов, переживших тяжелую и среднетяжелую БЛД. Результаты проведенных исследований демонстрируют сохранение структурных нарушений легочной ткани у 80-100% детей, подростков и молодых взрослых, перенесших БЛД, характер и частота рентгенологических симптомов в различных исследованиях отличаются. Чаще всего описываются фиброзные изменения в виде линейных и треугольных субплевральных затенений, негетомогенность вентиляции и "воздушные ловушки" [46, 73, 185, 211, 238].

Фиброзные линейные и треугольные субплевральные затенения выявляются практически у 100% детей с БЛД в анамнезе [73]. КТ - исследование С. Орpenheim и др., проведенное у 23 детей в возрасте от 2 месяцев до 13 лет (средний возраст $4,1 \pm 3,7$ года) с БЛД выявило структурные нарушения у всех пациентов. Среди обнаруженных изменений преобладали линейные (95%) и треугольные, субплеврально расположенные, затенения (100%), реже отмечалась негетомогенность вентиляции (87%). Механизм образования описанных затенений, вероятно, обусловлен поствоспалительным фиброзом на месте участков ателектазирования в острый период болезни [72]. Распространенность линейных и треугольных затенений коррелировало с продолжительностью кислородотерапии и обструктивными нарушениями ФВД [185].

Негомогенность вентиляции представляет собой чередование участков повышенной прозрачности и обеднения сосудистого рисунка с участками нормальной легочной ткани, этот симптом выявляется при рутинном сканировании и свидетельствует о сосудистом шунтировании из гиповентилируемых участков в нормальные или гипервентилируемые зоны. Другой причиной повышения прозрачности участков легкого может быть недоразвитие легочных сосудов и симплификация альвеол [92]. Симптом «воздушной ловушки» выполняется при сканировании на вдохе и выдохе и является достоверным критерием ограничения воздушного потока при нарушении проходимости мелких дыхательных путей. Оба симптома считаются признаками нарушения проходимости мелких дыхательных путей, и у детей, обычно связываются с облитерирующим бронхиолитом [35, 237]. У детей с БЛД в анамнезе негомогенность вентиляции и симптом «воздушной ловушки» выявлялись с частотой от 14 - 100% [73, 122, 123, 211]. Причиной формирования данных нарушений у детей с БЛД в анамнезе является фиброзное сужение мелких дыхательных путей и облитерация сосудов [126, 237]. По мнению авторов, подтверждением этому является выявление стойких обструктивных нарушений при исследовании аппарата вентиляции у детей и подростков после БЛД [101, 122, 185, 191]. Aquino S.L. с соавт. при стандартном и экспираторном сканировании выявили структурные аномалии у 84,6% из 26 детей после БЛД в возрасте 5-18 лет (Me – 10 лет). Негомогенность вентиляции была диагностирована у 91% обследованных, с поражением от 5-70% легочного объема, «воздушные ловушки» при экспираторном сканировании определялись у 92,3%, центрилобулярная эмфизема у 1 пациента, и у 2 – бронхоэктазы. Негомогенность вентиляции и «воздушные ловушки» коррелировали с функцией легких (снижением показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и повышением функциональной остаточной емкости (ФОЕ)) и общей продолжительностью кислородотерапии [122]. В работе S. Caskey обследование взрослых в возрасте 24 года с историей преждевременных родов с и без БЛД, и доношенных, показало, что аномальная КТ-картина была выявлена у всех 25 пациентов, перенесших БЛД. По сравнению с недоношенными сверстниками, у

взрослых с БЛД статистически значимо преобладали субплевральные затенения (96% и 43%; $p < 0,001$) и «воздушные ловушки» (63% и 30%, $p < 0,05$) и буллы (22% и 0%, $p < 0,05$). Распространенность структурных нарушений коррелировала с показателями ОФВ1, индекса Тиффно (ИТ), максимальной объемной скорости воздуха на уровне 25-75% форсированной жизненной емкости легких (МОС25-75%), остаточного объема легких / общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) у недоношенных детей, однако, лишь показатель (ООЛ/ОЕЛ) коррелировал с КТ картиной у пациентов с историей БЛД [238].

Частота эмфизематозных изменений в легких после БЛД значительно варьировала в разных исследованиях. Р.М. Wong с соавт. при обследовании 21 пациента в возрасте 17-33 лет с историей БЛД средней и тяжелой степени обнаружил структурные нарушения легочной ткани у 100%, при этом эмфизема определялась у 84% обследованных с преобладанием центрилобулярной (74%). Степень выраженности эмфиземы отрицательно коррелировала с показателем ОФВ1, в то же время, не было обнаружено связи между показателем диффузионной способности легких (ДСЛ), ГВ и весом при рождении [101]. В исследовании Glowacka E., эмфизематозная перестройка легочной ткани обнаружена у большинства детей 10 и 18 лет, причем у детей старшего возраста эти изменения встречались чаще (81,3% в группе детей 10-летнего возраста и 92,5% в группе 18-летних), что может свидетельствовать о прогрессировании эмфиземы [116]. В других исследованиях частота выявления эмфиземы была значительно ниже и колебалась в пределах 0 - 47%, что, по мнению исследователей, может быть связано с различными техническими особенностями аппаратуры [46]. В качестве возможных механизмов развития эмфиземы рассматриваются бронхиальная обструкция, недоразвитие или воспалительная деструкция альвеол [10].

Перибронхиальные изменения также являлись частой находкой у детей младшего возраста с БЛД в анамнезе [8]. По мнению авторов, эти изменения могут быть следствием перибронхиального фиброза или текущего бронхиального воспаления [156]. В исследовании, выполненном у детей подросткового возраста, перибронхиальные утолщения выявлялись у единичных пациентов, что указывает

на возможную обратимость этих изменений вследствие постепенного стихания перибронхиального воспаления [239]. Другие структурные изменения, такие как утолщение междольковых перегородок, легочной коллапс и бронхоэктазы выявлялись редко и не коррелировали с нарушениями вентиляции, ГВ и весом при рождении.

Исследования, посвященные структурным нарушениям легочной ткани у детей с «новой» формой БЛД, продемонстрировали сходную картину с классической формой болезни [51, 239]. У детей школьного возраста также преобладали линейные и треугольные затенения, негетогенность вентиляции, «воздушные ловушки» и в редких случаях диагностировали эмфизему. Тяжелое течение БЛД предрасполагало к более распространенным нарушениям легочной структуры. Степень выявленных нарушений коррелировала с перинатальными данными (ГВ, масса тела при рождении, общая кислородозависимость) и степенью обструктивных нарушений ФВД. Взаимосвязи между выявленными нарушениями и антенатальной профилактикой глюкокортикоидами и использованием сурфактанта выявлено не было [239].

В нашей стране на сегодняшний день имеются единичные публикации КТ изменений у детей с БЛД преимущественно дошкольного возраста. Так, И.В. Давыдова при обследовании детей с БЛД в возрасте до 2 лет обнаружила преимущественно фиброзные изменения и признаки гиперинфляции, которые у детей с более легким течением болезни имели тенденцию к улучшению с возрастом [12]. Овсянников Д.Ю. (2010г) при обследовании 30 детей до 2 лет с классической формой БЛД с тяжелым течением показал сходные нарушения с наличием фиброзных изменений (63%), негетогенности вентиляции (87%), признаками эмфиземы с преобладанием буллезной (53%) и симптомами бронхита с утолщением стенок (97%) и их деформацией (53%) [8]. В работе М.С. Сиротина-Карповой анализ структурных нарушений у 40 детей с БЛД в возрасте от 3 до 17 лет, имеющих респираторные симптомы, показал участки локального пневмофиброза у 52%, признаки хронического (25%) и рецидивирующего бронхита (30%), характеризующейся, согласно представлению авторов,

утолщением и деформацией стенок бронхов, неомогенностью вентиляции с наличием «воздушных ловушек» и единичными проявлениями эмфиземы [34]. В исследовании Е.Б. Павлиновой и др. получены данные, свидетельствующие о значительно меньшей распространенности структурных изменений в легких у 66 детей с историей БЛД в возрасте от 4 до 10 лет. Так, нормальная рентгенологическая картина наблюдалась у 68,2%, неомогенность вентиляции (21,2%), пневмофиброз (16,7%) [9].

Большинство исследований, изучавших структурные последствия БЛД, были выполнены у детей и подростков с историей тяжелой и среднетяжелой болезни. Имеющиеся единичные исследования у детей с легкой БЛД в анамнезе показывают наличие нарушений легочной архитектоники, подобных изменениям, обнаруженным у детей с тяжелой и среднетяжелой болезнью [9, 191].

Для уточнения тяжести структурных изменений в легких были разработаны балльные методы оценки степени нарушений, основываясь либо на количестве пораженных сегментов или долей, либо на количестве имеющихся поражений. Скоринговая оценка результатов КТ исследования позволяла оценить зависимость персистирующих структурных деформаций в легких от степени тяжести болезни, ГВ и веса при рождении, а также уточнить связь нарушений легочной архитектоники с клиническими исходами, такими как ФВД и другие респираторные последствия [71, 79, 123, 185]. Однако, на сегодняшний день не существует валидированных и общепринятых протоколов КТ и скоринговых систем для количественной оценки структурных изменений [156].

1.6 Характеристика функциональных нарушений у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию

Согласно проведенным исследованиям изменения ФВД у детей с БЛД в первые месяцы жизни характеризуется нарушениям бронхиальной проходимости, повышением резистентности дыхательных путей, снижением комплаенса, легочных объемов и ДСЛ [6]. Возрастная динамика этих нарушений представляет

большой научный и практический интерес, поскольку снижение функциональных показателей, по мнению исследователей, является предпосылкой для ранней манифестации хронической легочной патологии у детей старшего возраста и взрослых [131, 141]. Исследования, проведенные в динамике, с одной стороны показывают улучшение функциональных показателей у детей с БЛД после 2-х летнего возраста, с другой - демонстрируют персистирующие функциональные нарушения, сохраняющиеся вплоть до подросткового и молодого взрослого возраста. Обструктивный тип вентиляционных нарушений определяется у подавляющего большинства детей, родившихся недоношенными с или без БЛД в анамнезе, причем наличие и степень вентиляционных нарушений может не соответствовать клиническому течению заболевания [60, 155, 169]. W. Northway при обследовании первых 26 пациентов с установленным диагнозом БЛД в возрасте 14 - 23 лет, отметил сохранение респираторных симптомов у 23% обследованных, в то же время нарушения бронхиальной проходимости определялись у 68% пациентов. Отмечалось статистически значимое снижение показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅ и повышение соотношения ООЛ/ОЕЛ у пациентов с БЛД по сравнению с группой недоношенных и здоровых [147]. В отечественном исследовании спирография и бодиплетизмография были выполнены у 38 детей с БЛД в анамнезе, в результате оказалось, что, несмотря на отсутствие клинических симптомов, обструктивные нарушения в виде снижения показателя ОФВ₁ (76%), повышения остаточного объема легких (ООЛ) (52%) и бронхиального сопротивления (БС) (73%) были обнаружены у большинства детей, переживших БЛД [27, 32].

Снижение показателя ОФВ₁ у детей и подростков с историей преждевременных родов отмечено в большинстве исследований, причем вне зависимости от диагноза БЛД. Метаанализ 59 работ, посвященных влиянию недоношенности на ОФВ₁ у пациентов в возрасте от 5 до 23 лет, показал более низкие значения ОФВ₁ в группе недоношенных детей по сравнению с доношенными сверстниками, причем в группе недоношенных детей его значение соответствовало нижней границе нормы, а у детей с БЛД было легким и

умеренным. В других исследованиях, подростки и молодые взрослые с БЛД в анамнезе помимо снижения ОФВ1 имели снижение ФЖЕЛ и МОС50%, при сравнении с группой родившихся недоношенными [153, 209]. В наблюдении S.V. Jacob низкий показатель ОФВ1 коррелировал с продолжительностью кислородотерапии у 15 детей с тяжелой степенью БЛД в возрасте 10 лет [154]. В исследовании P.M. Wong выраженность эмфиземы у пациентов в возрасте 17-33 лет отрицательно коррелировала со значением ОФВ1 [101].

Последние исследования, касающиеся сравнения показателей ФВД у детей с «новой» и классической формой БЛД в анамнезе, демонстрируют противоречивые данные. Ряд исследований показали отсутствие статистических различий в показателях ФВД между детьми с классической и «новой» формой БЛД [49, 143, 178, 218, 225]. F. Cardoen (2019г) с колл. оценивали показатели ФВД у детей с классической (n=11) и «новой» формой БЛД (n=13) преимущественно среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте 7,6 и 18,2 лет. Пациенты, как с классической, так и «новой» формой БЛД, демонстрировали легкое снижение ОФВ1, причем у детей с классической формой показатели были несколько ниже. В обеих группах показатели ФЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ соответствовали нижней границе нормы. С возрастом отмечалось нарастание обструктивных изменений без статистических различий между группами. Однако, снижение показателя ОФВ1 наблюдалось статистически значимо чаще у детей с классической БЛД по сравнению с «новой» (100 % и 46 %; p=0,006) [165].

При сравнении показателя ОФВ1, как маркера обструктивных нарушений, за 30 лет среди недоношенных новорожденных, в том числе и после БЛД, авторами отмечено увеличение его средних значений в последние годы [99]. Подобные результаты опубликованы в исследовании M. Vollsæter с колл., проведенном в группе 10-летних детей с «новой» БЛД, родившихся в разные десятилетия, оказалось, что дети, родившиеся вначале 2000-х годов, имели менее выраженные обструктивные нарушения, чем их сверстники, родившиеся вначале 1990-х г. Такие результаты, связывают с внедрением новых, щадящих технологий выхаживания недоношенных новорожденных [80].

Возрастная динамика вентиляционных нарушений у детей и подростков с историей БЛД изучалась в немногочисленных зарубежных работах. Проведенные исследования показали противоречивые результаты. При оценке функциональных нарушений у 32 детей с классической БЛД в возрасте 7 и 10 лет было выявлено улучшение показателя ОФВ1 с возрастом [70]. Нормализация показателей ФВД обнаружена у 60 недоношенных новорожденных, не получавших сурфактант (7 с БЛД), в возрасте 21 года [151]. М. Vollsaeter с колл. при наблюдении за детьми 10 и 18 лет (1 группа) и 18 и 25 лет (2 группа), родившимися недоношенными, в том числе с историей БЛД различной степени тяжести, обнаружили, что обструктивные нарушения не нарастали с возрастом [47, 159]. Большинство же авторов указывают на прогрессирование вентиляционных нарушений в процессе роста ребенка. L.W. Doyle при наблюдении за детьми с историей преждевременных родов, в том числе и с БЛД, в возрасте 8, 18 и 25 лет, обнаружил, что пациенты, переносившие БЛД, имели статистически значимое снижение показателей ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и МОС25-75 по сравнению с пациентами без истории БЛД и группой контроля. Кроме этого, наличие БЛД в анамнезе предрасполагало к нарастанию обструктивных нарушений с возрастом между 8 и 18 годами, но с 18 и до 25 лет ухудшений показателей не наблюдалось [49, 94, 134]. Механизм данных изменений может быть обусловлен неравномерным ростом легочной паренхимы и дыхательных путей у детей с БЛД, который приводит к ограничению воздушного потока и фиксированной бронхиальной обструкции [103]. Изменение таких легочных объемов как ООЛ, ООЛ/ОЕЛ с возрастом, свидетельствующее о нарастании гиперинфляции легких в результате обструктивных нарушений отмечено у 20 пациентов с тяжелой БЛД за 20-летний период наблюдения от 18 до 38 лет [207].

Гиперреактивность дыхательных путей отмечена у детей, родившихся недоношенными независимо от наличия хронической легочной патологии [147, 152, 197]. Систематический обзор и мета-анализ 18 исследований показал повышение частоты бронхиальной гиперреактивности среди детей и взрослых, родившихся преждевременно, по сравнению с доношенными сверстниками,

причем в группе детей с БЛД в анамнезе этот симптом встречался чаще, чем в группе детей без БЛД [63]. Согласно литературным данным, среди пациентов после БЛД в школьном возрасте частота гиперреактивности дыхательных путей варьируется от 23 до 60% и имеет тенденцию к уменьшению с возрастом [62, 160, 221]. Нередко, наличие гиперреактивности дыхательных путей в сочетании с клиникой бронхообструктивного синдрома приводят к гипердиагностике БА в группе недоношенных детей. Однако, проведенные исследования демонстрируют отсутствие предрасположенности к атопии в этой группе пациентов [147]. Механизм феномена гиперреактивности до настоящего времени остается неизученным. В качестве возможных причин рассматривается нарушение легочного развития, повреждение рецепторного аппарата слизистой дыхательных путей, персистирующее воспаление слизистой бронхов и генетическая предрасположенность [102, 135].

Известно, что в основе БЛД лежит нарушение альвеолярного и сосудистого развития, что в сочетании с проводимыми реанимационными мероприятиями в неонатальном периоде способствуют нарушению диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Литературные данные о состоянии ДСЛ у детей старшего возраста и взрослых с историей преждевременных родов и БЛД ограничены и противоречивы. В ряде исследований отмечено снижение ДСЛ у детей старшего возраста и взрослых, родившихся недоношенными, в том числе с БЛД [91, 182, 210]. Низкие значения ДСЛ отмечены у пациентов, родившихся недоношенными в 1980-е и 1990-е годы (n=81, из них 62 с БЛД) в возрасте 17 лет и 10 лет, по сравнению с доношенными сверстниками, при этом степень тяжести БЛД не влияла на значения ДСЛ [208]. При наблюдении за детьми школьного возраста, родившимися недоношенными (n=70, 42 с БЛД), J.K. Sørensen и др., обнаружили снижение ДСЛ в сочетании с признаками нарушения бронхиальной проходимости и повышением показателя ООЛ/ОЕЛ по сравнению с контрольной группой, родившихся доношенными. Показатели ДСЛ у недоношенных с и без БЛД не различались [247]. Нарушение ДСЛ связывают с нарушением альвеолярного

развития, фиброзными изменениями, снижением площади поверхности газообмена и увеличением воздушности легких [244].

Большинство проведенных на сегодняшний день исследований по оценке функционального состояния легких после БЛД ограничивается данными спирометрии. В немногочисленных исследованиях, изучающих изменения легочных объемов, показатели ОЕЛ находятся в пределах нормальных значений, а показатели ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ изменяются от нормальных значений до легкого - умеренного повышения, что демонстрирует признаки статической гиперинфляции на фоне имеющихся обструктивных нарушений [161, 184]. Легкие нарушения бронхиальной проходимости, повышение БС, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ выявлены в наблюдении J. S. Landry у пациентов с БЛД в анамнезе в возрасте 21-22 года, по сравнению со сверстниками, родившимися доношенными или недоношенными без истории БЛД [160]. Korhonen P. при обследовании 34 детей с новой БЛД в анамнезе в возрасте 7 лет, показали статистически значимое снижение ОФВ₁, повышение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и БС, по сравнению с группой доношенных. Низкий вес при рождении отрицательно коррелировал с признаками гиперинфляции. Длительность кислородотерапии являлась предиктором низкого значения ОФВ₁ [227].

В последние годы для оценки функционального состояния легких у детей младшего возраста, а также детей, неспособных к активной коммуникации стала широко применяться импульсная осциллометрия (ИОМ). Данный метод позволяет определить общее респираторное сопротивление и его составляющие (фрикционное, эластическое и инерционное сопротивления), что позволяет диагностировать нарушения бронхиальной проходимости и оценить на каком уровне дыхательных путей имеется препятствие воздушному потоку.

Результаты проведенных немногочисленных исследований с использованием этого метода у детей дошкольного и школьного возраста с историей преждевременных родов демонстрируют повышение неэластического сопротивления (R₅) и снижение эластического сопротивления (X₅), отражающие симптом бронхиальной обструкции. При сравнении показателей у недоношенных

детей после БЛД и без БЛД, более выраженные изменения показателей обнаружены у детей после БЛД [111, 191, 217, 220]. При проведении ИОМ у детей дошкольного возраста ($n=8$), переживших БЛД, выявлено снижение показателя X_5 и повышение частотной зависимости (ЧЗ R5-20), по сравнению со сверстниками, что отражает признак неоднородности периферической вентиляции, и является симптомом обструктивных нарушений в периферических отделах бронхов [233]. Исследование вентиляционных нарушений с помощью ИОМ у 49 детей школьного возраста (Me – 8 лет), родившихся недоношенными (15 из них с БЛД) показали повышение резонансной частоты (F_{res}), неэластического фрикционного сопротивления дыхательных путей (R5) и снижение X_5 . При использовании спирометрии и плетизмографии у тех же больных подтвердились нарушения бронхиальной проходимости, повышение BC, соотношения ООЛ/ОЕЛ и снижение ДСЛ. Снижение ОФВ1 коррелировало с повышением показателя R5 и снижением X_5 , значение R5 положительно коррелировало с показателем BC [168]. Обструктивные нарушения при выполнении ИОМ у детей дошкольного возраста с БЛД были продемонстрированы и в других исследованиях [220]. В отдельных исследованиях отмечалось изолированное повышение показателей ЧЗ R5-20 у детей с БЛД в анамнезе, свидетельствующие о нарушении бронхиальной проходимости на уровне периферических отделов бронхов [164]. В работе P. Um-Bergström, наличие тяжелой БЛД соответствовало повышению ЧЗ R5-20 по данным ИОМ при обследовании подростков с историей преждевременных родов (Me возраста – 14,5 лет, $n=28$ с БЛД), что коррелировало с изменениями ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ при спирометрии и тяжестью заболевания [164].

Таким образом, БЛД в настоящее время сохраняет свое значение как самая частая обструктивная патология у детей раннего возраста, причины и факторы риска которой до настоящего времени до конца не установлены. Изучение последствий БЛД у детей и подростков свидетельствует о длительном персистировании структурных изменений и вентиляционных нарушений на фоне относительно благоприятного клинического течения. Деформация легочной архитектоники и выявленные нарушения бронхиальной проходимости могут быть

факторами риска формирования и более тяжелого течения хронической обструктивной болезни у молодых взрослых, переживших БЛД. Дальнейшее мониторингирование изменений у пациентов, переживших эту болезнь, имеет большое значение для лечения и профилактики нарушений респираторного здоровья в детской и взрослой популяции.

Для исследования были отобраны 122 ребенка с установленным диагнозом БЛД различной степени тяжести, проходившие лечение в отделении патологии новорожденных и наблюдавшихся в консультативно-диагностическом центре Детской областной клинической больницы г. Санкт-Петербурга с 1996 по 2018 гг., Критерием диагностики БЛД, согласно Российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, являлись недоношенность и кислородозависимость не менее 28 суток жизни. Степень тяжести устанавливалась на основании длительности кислородотерапии в 36 недель ПКВ для недоношенных детей < 32 недель гестации или в 56 дней жизни для детей > 32 недель (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Критерии степени тяжести бронхолегочной дисплазии [139]

Индикаторы	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Менее 32 недель	32 недели и более
Гестационный возраст		
Время и условия оценки	36 недель постконцептуального возраста или выписки домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дня после рождения или выписки домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21% в течение 28 дней и более	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56 день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP* в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56 день жизни или при выписке

Примечания: * PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением, NCPAP (nose continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

Возраст пациентов колебался от 5 до 18 лет, Me – 8 лет [6,5 - 12]. Среди обследованных мальчики встречались несколько чаще, чем девочки (55%). По степени тяжести преобладали дети с легкой степенью заболевания – 90 детей

(74%), средняя степень диагностирована у 28 (23%) и тяжелая степень встречалась у 4 детей (3%).

На I этапе исследования проведено клинико-анамнестическое и инструментальное обследование всех детей, перенесших БЛД, вне зависимости от степени тяжести заболевания и различий в технологии выхаживания недоношенных в неонатальном периоде. Изучены особенности материнского анамнеза, особенности течения беременности и родов, раннего анамнеза новорожденных в период формирования болезни, динамики клинического течения, а также структурные и функциональные последствия после БЛД.

На II этапе диссертационной работы проведена сравнительная оценка детей с БЛД в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания в периоде новорожденности.

На III этапе исследования изучены особенности формирования и течения болезни, ее структурно-функциональные последствия в зависимости от возраста обследованных детей, ввиду различий в терапевтических подходах выхаживания недоношенных в периоде новорожденности.

Диагноз бронхолегочной дисплазии в нашей стране устанавливается до 2 летнего возраста. И, как правило, ввиду отсутствия жалоб со стороны респираторного тракта пациенты перестают наблюдаться пульмонологами. 2/3 из обследованных нами пациентов не наблюдалась по достижении 2-летнего возраста. Дети были приглашены для динамического наблюдения и проведения обследования с целью установления последствий БЛД на дальнейшее респираторное здоровье.

Родителям пациентов разъяснены необходимость обследования детей, используемые методики для выявления последствий недоношенности на дальнейшее респираторное здоровье, а также возможные риски, возникающие в ходе обследования. Родители пациентов были проинформированы о включении детей в исследование, подписано информированное согласие.

2.2 Методы исследования

1. Клинический метод исследования

На основании данных опроса родителей, изучения представленной медицинской документации (амбулаторная карта, выписки стационарного больного) были изучены:

- течение пренатального периода (заболевания матери, акушерско-гинекологический анамнез матери, предыдущие беременности и роды, особенности течения данной беременности, проведение пренатальной профилактики РДС)

- течение антенатального периода (срок гестации, результаты гистологического исследования последа, операции и пособия, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, введение сурфактанта, респираторная поддержка в родильном зале)

- течение постнатального периода (длительность и режимы ИВЛ, продолжительность кислородотерапии, осложнения, оперативные вмешательства, состояние сердечно-сосудистой системы, медикаментозная терапия)

- течение раннего и старшего детства (частота обострений)

Формирование и характер течения заболевания в различные возрастные периоды оценивался на основании изучения представленной медицинской документации (карт истории развития ребенка, выписки стационарного больного, консультативные заключения специалистов), а также информации, полученной при расспросе родителей обследуемых пациентов.

- данные объективного осмотра с оценкой жалоб, аускультативных изменений, наличие сопутствующей патологии.

2. Инструментальные методы исследования

2.1. Компьютерная томография легких проводилась в отделении лучевой диагностики ЛОГБУЗ ДКБ (главный врач – Окунев А.Ю., заведующая отделением – в.в.к. Кирбятьева М.А.) на компьютерном томографе GE LIGHTSPEED 32 VCD

SELECT с толщиной среза 1,25мм с интервалами 10 мм на вдохе и 20 мм на выдохе. Исследование выполнялось в обе фазы дыхания, однако, было доступно не у всех обследованных, в виду возрастных особенностей и когнитивных нарушений у части наблюдаемых пациентов. Для оценки распространенности выявленных структурных изменений легочной ткани, на основании шкалы, предложенной St.M.Auckland и колл. в 2006 году и модифицированной в 2009 году, была разработана собственная балльная шкала, представленная в таблице 2.2. Шкала включала в себя 7 признаков, отражающих патологические нарушения, обнаруженные у обследованных пациентов с БЛД в анамнезе: фиброзные изменения, негомогенность вентиляции и «воздушные ловушки», проявления эмфиземы, бронхоэктазы, утолщение и деформация стенок бронхов, признаки коллапса/гиповентиляции/ателектаз и уменьшение объема доли легкого (таблица 2.2).

Фиброзные изменения имели 2 разновидности в зависимости от локализации: тяжистого характера линейной и треугольной формы, располагающиеся в пределах одного сегмента, а также банды, представляющие собой фиброзные изменения линейной формы, расположенные внесегментарно и затрагивающие несколько сегментов доли легкого.

Проявление бронхиальной обструкции включали негомогенность вентиляции и «воздушные ловушки». Негомогенность вентиляции определялась как множественные, асимметрично расположенные участки повышенной и пониженной воздушности при проведении стандартной пробы, «воздушные ловушки» - как участки повышенной воздушности при экспираторном сканировании.

Легочный коллапс был представлен различными разновидностями в зависимости от объема поражения и степени вовлечения легочных структур в патологический процесс. Дисковидные и пластинчатые ателектазы определялись как внесегментарное спадение нескольких долек легкого. Сегментарный и субсегментарный ателектаз, гиповентиляция характеризовались уменьшением структурной единицы легкого (сегмента, субсегмента).

Бронхоэктазы представляли собой стойкое патологическое расширение бронхиальной стенки по отношению к сосудистой стенке. В зависимости от формы расширения стенки бронхов бронхоэктазы подразделялись на цилиндрические, варикозные, а также тракционные бронхоэктазы, обусловленные расширением и деформацией просвета бронхов в зоне фиброзных изменений в легочной ткани.

Уменьшение объема доли легкого, характеризовалось уменьшением ее размера со смещением кзади междолевой плевры и сближением бронхососудистого пучка в результате фиброзных перибронховаскулярных изменений, обусловленное стойкой гиповентиляцией.

Утолщение стенок бронхов проявлялись уплотнением стенок бронхов с формированием КТ - симптома «рельсов». Деформация стенок бронхов характеризовалась утолщением стенок крупных бронхов с неравномерным расширением их просвета и формированием дивертикулов крупных бронхов.

Проявления эмфиземы при БЛД были разнообразными: буллезная, панлобулярная, последствия перенесенной интерстициальной эмфиземы с сохранением вздутия перибронховаскулярного интерстиция, воздухосодержащие кисты, как последствия перенесенных пневматоцеле.

Буллезная эмфизема представляла собой воздухосодержащую полость диаметром более 1 см, обусловленная деструкцией альвеолярных перегородок.

Панлобулярная эмфизема – воздушная полость с тонкими стенками, связанная с поражением всей структуры ацинуса.

Вздутие перибронховаскулярного интерстиция, как следствие интерстициальной эмфиземы, определялись как множественные, асимметрично расположенные участки вздутия вдоль бронхососудистого пучка.

Воздухосодержащие кисты – полостное тонкостенное образование с ровными и четкими контурами, заполненное воздухом.

КТ - изображения были оценены по наличию или отсутствию признака в каждой доле легкого, согласно их анатомическому строению (язычковые сегменты левого легкого были приняты за отдельную долю).

Исключение составили такие признаки как утолщение/деформация стенок бронхов и ателектаз /гиповентиляция. Признак утолщение и деформация стенок бронхов оценивался по наличию (1 балл) или отсутствию признака (0 баллов). Ателектаз /гиповентиляция оценивались по степени вовлеченности структурно-функциональной единицы легкого в патологический процесс (0 – отсутствует, 1 – субсегментарный, 2 - сегментарный). Остальные параметры оценивались по наличию патологических изменений в каждой доле легкого. При локализации патологического процесса в пределах одной доли признаку «присваивался» 1 балл, при отсутствии нарушений – 0 баллов. Выявление двух и более патологических нарушений 1 признака в пределах одной доли соответствовало 1 баллу. Общая сумма баллов колебалась от 0, при отсутствии структурных нарушений на КТ-изображениях, до максимально возможных 33 баллов, отражающих тяжелое повреждение легочной ткани.

Таблица 2.2 – Балльная шкала для оценки структурных нарушений легочной ткани у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии

№	Признаки	Баллы
1	Фиброзные изменения	0 – отсутствует, 1 – 1 доля Максимальная оценка – 6
2	Проявления бронхиальной обструкции (Негомогенность вентиляции, «Воздушные ловушки» при экспираторном сканировании)	0 – отсутствует, 1 – 1 доля Максимальная оценка – 6
3	Бронхоэктазы	0 – отсутствует, 1 – 1 доля Максимальная оценка – 6
4	Утолщение и деформация стенок бронхов	0 – отсутствует, 1 - имеется
5	Эмфизема (панлобулярная, буллезная, воздухосодержащие кисты, последствия интерстициальной эмфиземы)	0 – отсутствует, 1 – 1 доля Максимальная оценка – 6

Продолжение таблицы 2.2

№	Признаки	Баллы
6	Ателектаз / гиповентиляция (дисковидные, пластинчатые ателектазы, гиповентиляция, ателектаз структурной единицы легкого)	0 - отсутствует 1 - субсегментарный 2 – сегментарный Максимальная оценка - 2
7	Уменьшение объема доли легкого	0 – отсутствует, 1 – 1 доля Максимальная оценка – 6

2.2. Исследование ФВД осуществлялось в СПбГУЗ КДЦ г. Санкт – Петербурга (главный врач – д.м.н. Ивашикина Т.М., врач функциональной диагностики – ассистент кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО СПб ГБОУ ГПМУ, к.м.н. Ключина Ю.Б.) методами ИОМ, спирометрии и бодиплетизмографии с проведением пробы с бронхолитиком, определением ДСЛ. ИОМ и спирометрия проводились на приборе «MasterScreen IOS» фирмы Erich Jaeger (Германия) с предварительными антропометрическими измерениями. Исследования проводились в стабильном состоянии при отсутствии жалоб и признаков респираторного заболевания. Методом ИОМ были изучены параметры, характеризующие общее дыхательное сопротивление – общий дыхательный импеданс (Z_{rs}), его компоненты, характеризующие неэластическое фрикционное (резистанс на 5Гц – R_5 и 20Гц - R_{20}) и эластическое сопротивление (реактанс на 5Гц - X_5). Тест на обратимость с сальбутамолом (доза 200мкг) выполняли по стандартной методике. Тест считался положительным при снижении Z_{rs} на 0,17кПа, резистанса. Спирометрия проводилась согласно имеющимся рекомендациям. Оценивались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1 / ЖЕЛ - индекс Тиффно (ИТ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% ФЖЕЛ (соответственно МОС25, МОС50, МОС75). Полученные показатели выражались в процентах к должным величинам. Степень нарушений

бронхиальной проходимости оценивалась по десятиступенчатой таблице градаций [15, 20] (таблица 2.3.)

Таблица 2.3 – Интерпретация нарушений степени бронхиальной проходимости [15, 20]

Показатель	норма	Градации снижения		
		легкое	умеренное	значительное
ЖЕЛ	79,3- 112,6	66,8	60,6	54,4
ФЖЕЛ	78,1- 113,3	67,6	62,4	57,2
ОФВ1	78,1- 113,6	67,3	61,9	56,5
ПОС	72,0- 117,0	54,9	46,4	37,8
МОС25	71,7 - 117,2	54,7	46,2	37,7
МОС50	71,5 - 117,3	51,1	40,9	30,7
МОС75	61,2 - 123,6	44,5	36,1	27,8

С целью оценки обратимости выявленных обструктивных нарушений использовалась фармакологическая проба с короткодействующими β 2-адреномиметиками (сальбутамол 200мкг). Проба считалась положительной при повышении показателя ОФВ1 на 12% (или увеличении более 200мл) от исходного значения.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на установке Master Screen Body и Master Screen Diffusion фирмы Erich Jaeger (Германия), проводимых по стандартам Американского торакального (ATS) и

Европейского респираторного обществ (ERS). С помощью бодиплетизмографии оценивались следующие параметры: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, бронхиальное сопротивление (БС), внутригрудной объем (ВГО).

Определение ДСЛ проводилась методом одиночного вдоха. Исследование выполнялось путем вдыхания газовой смеси, содержащей угарный газ (0,3%) и гелий (10%), с задержкой дыхания в течение 7-8 сек и последующим быстрым выдохом. С помощью газоанализатора рассчитывалась концентрация СО во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе. Полученные показатели корректировались по уровню гемоглобина. Степень снижения ДСЛ оценивалось по классификации З.Р. Айсанова (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Классификация степени снижения диффузионной способности легких (по Айсанову З.Р.)

Степень нарушений	%
Высокая	➤ 140
Нормальная	81 – 140
Пограничное снижение	76 – 80
Легкое снижение	61 – 75
Умеренное снижение	41 – 60
Тяжелое снижение	< 40

2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере ACER с помощью программы Microsoft Excel 2016 и StatSoft. STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения количественных признаков исследуемой группы проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Ввиду ненормального распределения количественных

показателей исследовались медиана (Me) и квартили Me [Q1–Q3]. Качественные показатели выражались в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение качественных показателей проводилось с использованием критериев хи-квадрат и точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей между двумя несвязанными группами при ненормальном распределении осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Связь между признаками оценивались как: низкая – $r < 0,3$, умеренная – $0,3 < r < 0,7$, высокая - $r > 0,7$.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ИХ МАТЕРЕЙ

Обследовано 122 ребенка с БЛД в анамнезе. Возраст пациентов колебался от 5 до 18 лет (Me – 8 лет [6,5 - 12]). Среди обследованных детей преобладали мальчики (55%). В таблице 3.1. представлено соотношение мальчиков и девочек с БЛД в анамнезе в различные возрастные периоды детства.

Таблица 3.1 – Распределение пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе по периодам детства

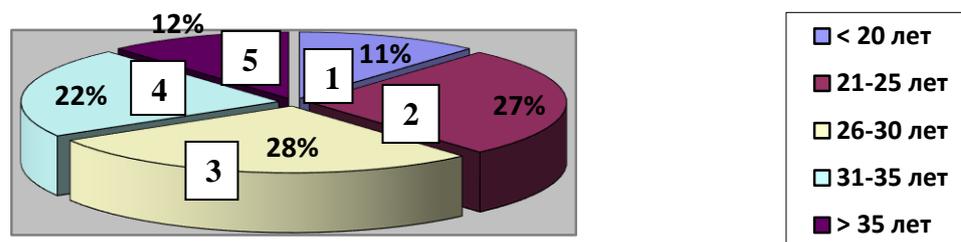
Периодизация детского возраста	Мальчики	Девочки	Всего
Дошкольный возраст от 3 (5) до 7 лет	16	17	33
Младший школьный – от 7 до 12 лет	29	25	54
Старший школьный - от 12 до 16 лет	19*	7*	26
Юношеский возраст > 16 лет	3	6	9
Итого	67	55	122

Примечание: *p < 0,01

3.1 Характеристика матерей обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Факторами риска преждевременных родов является отягощенный материнский анамнез, а также неблагоприятное течение беременности.

Возраст матерей в нашем исследовании колебался от 17 до 42 лет (Me - 27 лет, [23 - 32]). Преобладали женщины в возрастном диапазоне от 21 до 30 лет (27%). Женщины в возрасте менее 20 лет и старше 35 лет встречались статистически значимо реже, по сравнению, с другими возрастными группами. Распределение матерей по возрасту представлено на рисунке 3.1.



1-2: $p=0,003$, 1-3: $p=0,002$, 1-4: $p=0,03$, 2:5: $p=0,003$, 3-5: $p=0,002$, 4-5: $p=0,03$

Рисунок 3.1 – Возрастная категория матерей обследованных пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

При изучении медицинской документации соматическая патология определялась у половины матерей и была представлена преимущественно патологией почек ($n=21$, 41,2% матерей) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($n=18$, 35,3%), $p=0,542$. ГБ среди сердечно-сосудистой патологии встречалась у 19,6% женщин. БА была единственной респираторной патологией среди женщин и диагностировалась в 7,8% случаев ($N=4$). Курение у обследованных матерей встречалось в 18 % случаев ($N=22$), причем половина из них продолжали курить во время беременности. Структура соматической патологии среди матерей представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Структура соматической патологии матерей обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Патология	Число пациентов	
	абс.	%
Доступно	100	82
Наличие соматической патологии	51	51
1) Патология ЖКТ	18	35,3
2) ЛОР патология	10	19,6
3) Эндокринная патология	8	15,7
4) Патология почек	21	41,2
5) Бронхиальная астма	4	7,8
6) Гипертоническая болезнь	10	19,6
1-2: $p > 0,05$; 1-3: $p < 0,05$; 1-4: $p > 0,05$; 1-5: $p < 0,01$; 1-6: $p > 0,05$; 2-3: $p > 0,05$; 2-4: $p < 0,05$; 2-5: $p > 0,05$; 2-6: $p > 0,05$; 3-4: $p < 0,01$; 3:5: $p > 0,05$; 4-5: $p < 0,01$; 4-6: $p < 0,05$; 5-6: $p > 0,05$		

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) имели 88 матерей обследованных детей (77%). Число беременностей, по данным медицинской документации, колебалось от 1 до 10, причем на долю первобеременных приходилось 30,3% ($n=37$). Беременность методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) была произведена 10 женщинам (8,2%). Самым частым неблагоприятным фактором ОАГА было искусственное прерывание ввиду нежелательной беременности, причем более 3 эпизодов зафиксировано у 32,8% женщин ($n=13$). Выкидыш являлся вторым по частоте встречаемости неблагоприятным фактором акушерско-гинекологического анамнеза (АГА), неоднократные эпизоды (до 2-3 раз) регистрировались у 34,5% женщин ($n=10$). Преждевременные роды в анамнезе отмечались у 8% женщин ($n=7$). Гинекологическая патология диагностировалась у 13,6% матерей ($n=12$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей обследуемых пациентов

№	Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез:	N-88	
		абс.	%
1	Медаборт	67	76,1
2	Выкидыш	29	33
Другие особенности акушерско-гинекологического анамнеза:			
3	- Гинекологические заболевания (миома матки, киста, воспалительные заболевания)	12	13,6
4	- Бесплодие	6	7
5	- Внематочная беременность	2	2,3
6	- Замершая беременность	4	4,5
7	- Преждевременные роды в анамнезе	7	8
1-2: $p < 0,001$; 1-3: $p < 0,001$; 1-4: $p < 0,001$; 1-5: $p < 0,05$; 1-6: $p < 0,05$; 1-7: $p < 0,001$; 2-3: $p < 0,01$; 2-4: $p < 0,001$; 2-5: $p > 0,05$; 2-6: $p > 0,05$; 2-7: $p < 0,001$; 3-4: $p > 0,05$; 3-5: $p > 0,05$; 3-6: $p > 0,05$; 3-7: $p > 0,05$; 4-5: $p > 0,05$; 4-6: $p > 0,05$; 4-7: $p > 0,05$; 5-6: $p > 0,05$; 5-7: $p > 0,05$; 6-7: $p > 0,05$			

3.2 Особенности течения ante - и интранатального периода развития

Нормальное течение беременности было отмечено только у 4,4% женщин. У большинства матерей статистически значимо преобладала угроза прерывания беременности на разных сроках ($p < 0,001$), анемия различной степени тяжести являлась второй по частоте патологией антенатального периода (таблица 3.4.)

Таблица 3.4 – Особенности течения беременности у матерей

№	Патологические состояния	N=113	
		абс	%
1	Угроза прерывания беременности	68	60,2
2	Острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ)	18	15,9
3	Гестоз	10	8,8
4	Хронический пиелонефрит в стадии обострения	5	4,4
5	Гепатит В	2	1,8
6	Анемия	37	32,7
7	Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН)	7	6,2
8	Нормальное течение беременности	5	4,4
1-2 : p<0,001; 1-3: p<0,001; 1-4 : p<0,001; 1-5 : p>0,05; 1-6 : p<0,001; 1-7 : p<0,001; 2-3 : p>0,05; 2-4 : p>0,05; 2-5 : p>0,05; 2-6 : p<0,01; 2-7: p<0,05; 3-4 : p>0,05; 3-5 : p>0,05; 3-6 : p<0,001; 3-7 : p>0,05; 4-5 : p>0,05; 4-6 : p<0,001; 4-7 : p>0,05; 5-6 : p>0,05; 5-7 : p>0,05; 6-7 : p<0,001			

Урогенитальная инфекция была обнаружена у 34,5% женщин (n=40). Статистически значимо чаще выявлялось инфицирование *Ureaplasma urealyticum*, реже - *Gardnerella vaginalis* и *Chlamydia trachomatis* (таблица 3.5.)

Таблица 3.5 – Частота встречаемости урогенитальной инфекции у матерей

Возбудитель	Частота выделенных возбудителей	
	N	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	10 *◇	25
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12 • □ # Δ	30
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5	12,5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	22,5
<i>Mycoplasma hominis</i>	2 * •	5
Hepatitis C virus (HCV)	2 ◇ □	5
Cytomegalovirus (CMV)	4 #	10
Вирус простого герпеса (ВПГ)	4 Δ	10

Примечание: * $p < 0,05$, ◇ $p < 0,05$, • $p < 0,05$, □ $p < 0,05$, # $p < 0,05$, Δ $p < 0,05$

Осложненное течение интранатального периода было выявлено у 71,3% (n=87) женщин. Среди обследованных матерей преобладали первородящие женщины (62,3%, n=76). Самым частым патологическим состоянием являлось родоразрешение путем кесарева сечения (КС), преимущественно в связи с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) и отслойки нормально расположенной плаценты (таблица 3.6.)

Таблица 3.6 – Особенности течения интранатального периода

№	Патологическое течение родов	абс.	%
1	Осложненное течение родов	87	71,3
2	Кесарево сечение	53	43,4
3	Преждевременное излитие околоплодных вод	27	22,1
4	Отслойка плаценты	24	19,7
5	Предлежание плаценты	4	3,3
6	Маловодие	2	1,6

Продолжение таблицы 3.6

№	Патологическое течение родов	абс.	%
7	Многоводие	3	2,5
8	Обвитие пуповины вокруг шеи	7	5,7
9	Кровотечение	6	4,9
1-2: $p < 0,001$; 1-3: $p < 0,001$; 1-4: $p < 0,05$; 1-5: $p < 0,05$; 1-6: $p < 0,05$; 1-7: $p < 0,001$; 1-8: $p < 0,001$; 2-3: $p > 0,05$; 2-4: $p > 0,05$; 2-5: $p > 0,05$; 2-6: $p > 0,05$; 2-7: $p < 0,001$; 2-8: $p < 0,001$; 3-4: $p > 0,05$; 3-5: $p > 0,05$; 3-6: $p > 0,05$; 3-7: $p < 0,01$; 3-8: $p < 0,001$; 4-5: $p > 0,05$; 4-6: $p > 0,05$; 4-7: $p > 0,05$; 4-8: $p > 0,05$; 5-6: $p > 0,05$; 5-7: $p > 0,05$; 5-8: $p > 0,05$; 6-7: $p > 0,05$; 6-8: $p > 0,05$; 7-8: $p > 0,05$			

3.3 Гистологическое исследование последа

Морфологическое исследование было доступно у 36 матерей. Среди обследованных ХПН диагностирована в 58,3% случаев (N=21) с преобладанием гипопластической формы (57,1%). Острая плацентарная недостаточность диагностирована в 2,8% случаев (N=1). Воспалительный процесс в последе с вовлечением различных слоев был зафиксирован у 86,1% обследованных (N=31) (таблица 3.7.). По путям проникновения инфекции среди наших пациентов преобладал восходящий путь (61,3%). Однако, при обследовании инфекционный агент не был обнаружен. Гематогенное инфицирование последа было отмечено в 19,4% (N=6), в 2 случаях был обнаружен ВПГ и CMV в гистологическом материале.

Таблица 3.7 – Воспалительные изменения последа в зависимости от локализации

Гистологические изменения:	Число пациентов	
	абс	%
Обследовано	36	29,5
Без признаков воспаления	5	14

Продолжение таблицы 3.7

Гистологические изменения:	Число пациентов	
	абс	%
Амниотический тип воспаления:		
- хориоамнионит	5	16,1
- париетальный децидуит	4	12,9
- фуникулит	11	35,5
Паренхиматозный тип воспаления		
- виллузит	3	9,7
- субхориальный интервиллезит	7	21,7
- базальный децидуит	4	12,9
- омфаловаскулит	1	3,2

3.4 Характеристика периода новорожденности обследованных детей

Гестационный возраст детей колебался от 25 до 37 недель, Ме – 29 недель [27-31]. Среди обследованных пациентов преобладали дети 3 и 4 степени недоношенности (таблица 3.8.)

Таблица 3.8 – Распределение пациентов по степени недоношенности

Степень недоношенности	N = 122	
	абс	%
1 степень – 35-37 недель	6• [□] ♦	4,9
2 степень – 32-34 недель	24* [□] #	19,7
3 степень – 29-31 недель	43*•	35,2
4 степень – 28 недель и менее	49♦#	40,2

Примечание: •p<0,001, [□]p<0,001, *p<0,01, ♦p<0,001, #p<0,001

Масса тела при рождении варьировала от 530г до 2900г, Me – 1365г [1000 - 1800], преобладали дети с ОНМТ и низкой массой тела (НМТ) (таблица 3.9.). ЗВУР среди обследованных новорожденных диагностировалось в 4% случаев (n=5)

Таблица 3.9 – Распределение пациентов по массе тела при рождении

Масса тела при рождении	N = 122	
	абс	%
ЭНМТ < 1000г	30	24,6
ОНМТ < 1500г	47	38,5
НМТ < 2500г	41	33,6
Масса тела > 2500г	4	3,3

Длина тела при рождении колебалась от 26 до 49см, Me – 39см [35 – 42].

Шкала Апгар, используемая для оценки состояния новорожденного после рождения показала, что 73,3% детей родились в состоянии асфиксии, преимущественно умеренной степени (рисунок 3.2). Тяжелая степень асфиксии фиксировалась у 15% детей с БЛД. В динамике на 5 минуте на фоне проводимых реанимационных мероприятий отмечалось улучшение клинического состояния недоношенных новорожденных с статистически значимым увеличением балльной оценки по шкале Апгар более 7 баллов и уменьшение числа детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии.

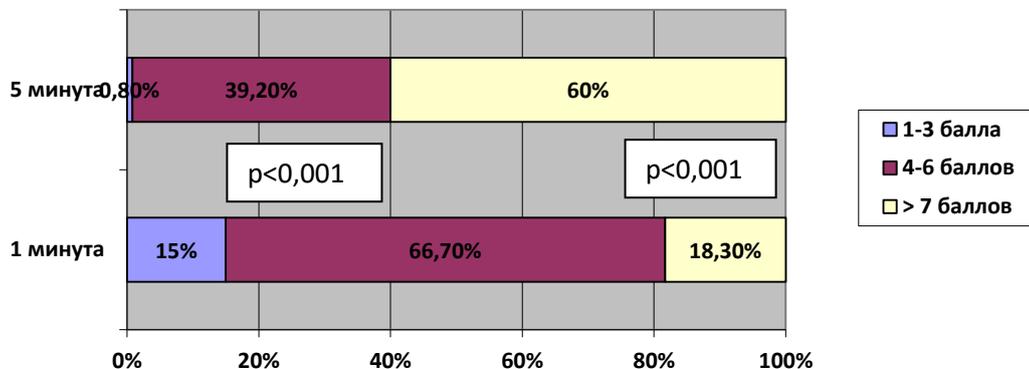


Рисунок 3.2 – Показатели шкалы Апгар у пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе при рождении (%)

Экзогенный сурфактант для профилактики РДС использовался у 65 детей (53,3%).

Все пациенты с рождения находились на респираторной поддержке в связи с развитием дыхательной недостаточности (ДН). Неинвазивная вентиляция (НСРАР) использовалась у 10 пациентов (8,2%), остальные с рождения находились на ИВЛ. Продолжительность инвазивной и неинвазивной вентиляции варьировала от 12 часов до 49 дней и составила Me – 12 дней [7 – 20]. Частота реинтубаций, в связи с нарастанием ДН, колебалась от 1 до 3 и встречалась у 37 детей (33%). Общая продолжительность кислородотерапии варьировала от 28 до 100 дней и составила – Me - 41,5 дней [30-60].

Продолжительность респираторной поддержки в периоде новорожденности определяет степень тяжести БЛД. В нашем исследовании на основании критериев степени тяжести, согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009г), легкая степень БЛД у наблюдаемых пациентов диагностирована у 90 детей (73,8%), средняя степень тяжести - у 28 детей (30,4%) и тяжелая - у 4 детей (3,3%).

У 51,9% детей в периоде новорожденности была диагностирована нозокомиальная пневмония и 4,1% детей - сепсис. При микробиологическом исследовании трахеального аспирата патогенная микрофлора была выделена у трети обследованных с преимущественным высеvom грамотрицательных бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*) (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Результаты микробиологического исследования аспирата из трахеобронхиального дерева у детей с бронхолегочной дисплазией

Результат исследования	N – 96 (78,7%)	
	абс.	%
«+» высеv патогенной микрофлоры	32	33,3
- <i>St. aureus</i>	7	21,9

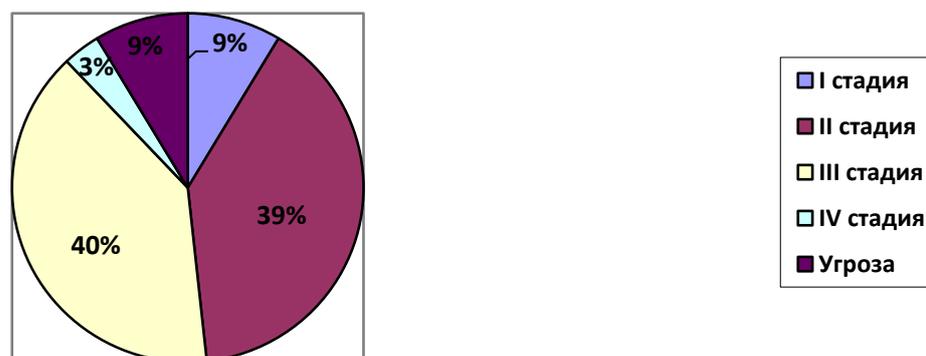
Продолжение таблицы 3.10

Возбудитель	абс.	%
- Ps. aeruginosa	13	40,6
- Acinetobacter	14	43,8
- Klebsiella pneumonia	6	18,8

В периоде новорожденности для профилактики БЛД, снижению потребности в высоких концентрациях FiO_2 и продолжительности ИВЛ использовались системные глюкокортикостероиды (СГКС) у 51 ребенка (41,8%). Препаратом выбора являлся дексаметазон в начальной дозировке 0,15 мг/кг в сутки. Возраст начала терапии колебался от 4 до 47 дней и составил - Me – 14 дней [10-19]. Продолжительность терапии варьировала от 1 до 20 дней и составила Me – 10 дней [7-11]. Терапия СГКС способствовала снижению степени кислородозависимости, однако, необходимость в повторном курсе понадобилась 10 недоношенным (19,6%). Возраст повторного курса составил – Me – 34 дня [23-40]. Продолжительность повторного курса системной терапии составляла – Me – 9 дней [5-18]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) (будесонид) с целью купирования воспалительного процесса в проводящих дыхательных путях применялась у 114 ребенка (93,4%). Возраст начала ингаляционной терапии составил Me – 22,5 дней [17-31]. После выписки с отделения патологии новорожденных на амбулаторное лечение 108 детей (94,7%) продолжали получать ингаляционную противовоспалительную терапию, продолжительность которой колебалась от 1 месяца до 130 месяцев, Me – 17 месяцев [9,5-30]. У 89 детей (73%) применялись ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол) или комбинированные препараты - β_2 -агонисты короткого действия + М-холиноблокаторы (фенотерол + ипратропия бромид), возраст начала терапии составил Me – 18 дней [13-26]. Бронхолитическую терапию после выписки продолжали получать 61 ребенок (68,5%), длительность которой составила Me – 8мес. [4-15].

3.5 Сопутствующая патология недоношенных новорожденных в период формирования болезни

Тяжесть и прогноз БЛД определяется не только пульмонологическими проблемами, но и наличием ассоциированных заболеваний, которые связаны с недоношенностью. Среди пациентов ассоциированную патологию имели все обследованные дети (таблица 3.11). Неврологическая патология гипоксически-ишемического генеза являлась самой частой среди сопутствующих нарушений, выявляемой у всех недоношенных детей с БЛД. Согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) (2002г), у недоношенных новорожденных с БЛД преобладали синдромы угнетения, двигательных нарушений, гипертензионно-гидроцефальный и вегетовисцеральный синдромы. ВЖК, как последствия гипоксических нарушений, выявлялась у 39,2%. Второй по частоте встречаемости являлась патология глаз, которая была представлена различными стадиями ретинопатии недоношенных (рисунок 3.3).



II / III – I – $p < 0,001$, II / III – IV - $p < 0,05$

Рисунок 3.3 – Стадии ретинопатии недоношенных у новорожденных с бронхолегочной дисплазией

Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностированы у 28,7% детей. ОАП имели половина обследованных новорожденных с ВПС ($n=17$, 48,6%).

Оперативное закрытие протока использовалось чаще, по сравнению с медикаментозным вариантом терапии порока (64,7% против 35,3%, $p < 0,05$). В периоде новорожденности дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (ДМПП, ДМЖП) не требовали оперативного лечения.

Поражение дыхательной системы на фоне течения БЛД было выявлено у 22,1% обследованных детей с преимущественным развитием нозокомиальной пневмонии (51,9%) и синдрома утечки воздуха (33,3%) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Сопутствующая патология среди детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в периоде новорожденности

Патология	абс	%
Неврологическая патология	122	100
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	122	100
- с-м угнетения	40	32,8
- с-м двигательных нарушений	26	21,3
- гипертензионно-гидроцефальный с-м	21	17,2
- вегето-висцеральный с-м	18	14,8
• ВЖК	48	39,3
• Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	32	26,2
Патология глаз	59	48,4
Ретинопатия недоношенных	58	98,3
Врожденная миопия	1	1,7
Сепсис	5	4,1
ВПС:	35	28,7
- ДМПП	10	28,6
- ДМЖП	8	22,8
- ОАП:	17	48,6

Продолжение таблицы 3.11

Патология	абс	%
ЯНЭК	5	4,1
Поражение дыхательной системы на фоне БЛД	27	22,1
Постинтубационный трахеобронхит	6	22,2
Пневмония	14	51,9
Синдром утечки воздуха	9	33,3

3.6 Особенности клинического течения у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Согласно литературным данным дети с БЛД в раннем возрасте имеют рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции, нередко требующие повторных госпитализаций. В нашем исследовании на 1 году жизни обструктивные бронхиты переносили 67% обследованных детей (n=82), что в 59,8% случаев потребовало стационарного лечения. 8 детей (16,3%) госпитализировались в отделении реанимации и интенсивной терапии, 2 детей (25%) в связи с развитием пневмоторакса. Внебольничную пневмонию на 1 году жизни перенесли 5 детей (6,1%). Клиническое течение БЛД в первые годы жизни характеризовалось рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции на фоне интеркуррентных заболеваний, преимущественно с частотой до 1-2 раз в год. С возрастом отмечалась тенденция к уменьшению эпизодов бронхообструктивного синдрома и статистически значимому росту числа детей, не имеющих респираторных проблем с поражением нижних дыхательных путей (рисунок 3.5). После 10-летнего возраста 34% обследованных сохраняют обструктивные эпизоды ($p < 0,05$). За весь период наблюдения у 14 детей (11,5%) не было зафиксировано респираторных инфекций с поражением нижних дыхательных путей (рисунок 3.4 - 3.5).

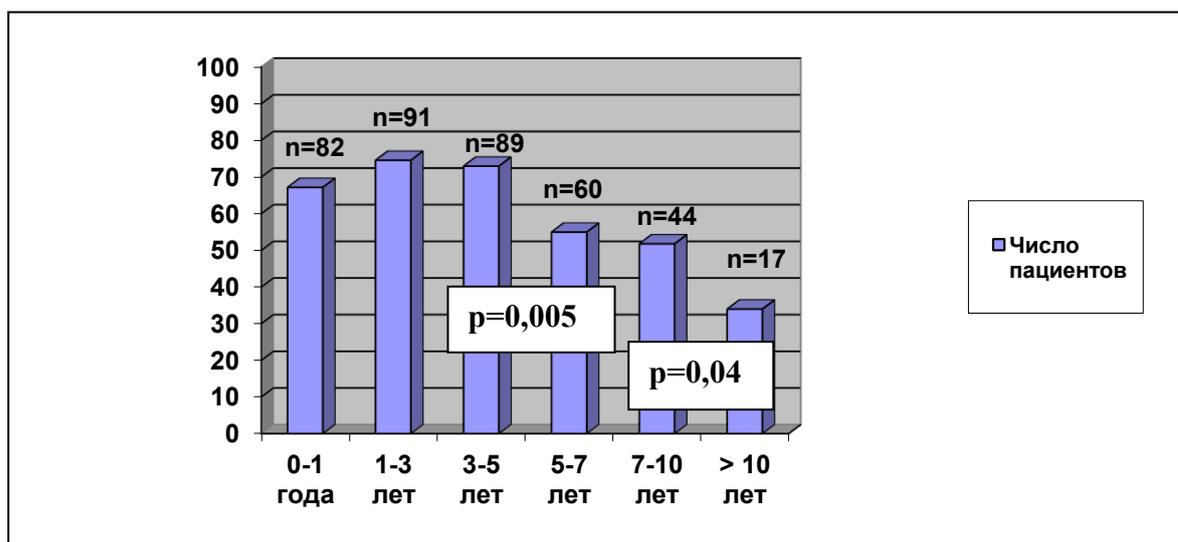


Рисунок 3.4 – Заболеваемость обструктивными бронхитами детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разные возрастные периоды

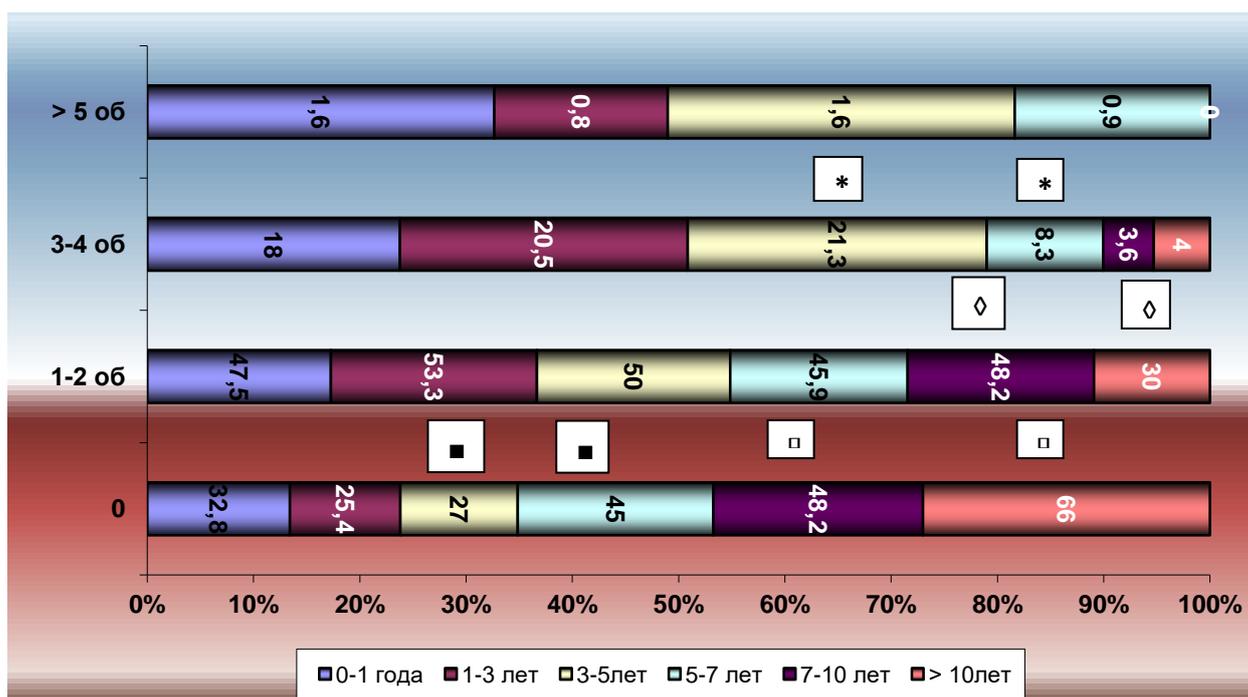


Рисунок 3.5 – Частота обструктивных бронхитов у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разные возрастные периоды

Примечание: * $p < 0,05$, ◇ $p < 0,05$, ■ $p < 0,01$, □ $p < 0,05$

3.7 Особенности объективного осмотра у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

На момент проведения обследования большинство детей не имели респираторных симптомов. Жалобы на постоянный влажный малопродуктивный кашель предъявлял лишь 1 ребенок (1%), снижение толерантности к физической нагрузке отмечали 3 пациента (3%). Врожденная деформация грудной клетки была диагностирована у 10 пациентов (8%), 8 (80%) из них имели воронкообразную деформацию, 2 - килевидную (20%). Аускультативная картина в легких, как правило, не имела отклонений от нормы. Стойкие аускультативные симптомы в виде локальных влажных мелкопузырчатых хрипов отмечались лишь у 1 ребенка (1%).

3.8 Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Все обследуемые недоношенные с БЛД в анамнезе в раннем возрасте имели сопутствующую патологию. В процессе роста ребенка улучшалась не только клиническая картина заболевания, но и соматический статус ребенка. Однако, на момент проведения обследования 88,5% детей (n=108) имели сопутствующую патологию и продолжали наблюдаться специалистами. Неврологическая патология являлась самой частой среди пациентов с БЛД в анамнезе с преобладанием резидуальной энцефалопатии.

Аллергологическая патология была диагностирована у трети обследованных детей с преобладанием аллергического ринита и атопического дерматита в 52,8% случаев. Диагноз БА, согласно критериям GINA, был установлен у 14% детей.

В таблице 3.12 представлена структура сопутствующей патологии у детей с БЛД в анамнезе.

Таблица 3.12 – Сопутствующая патология у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Сопутствующая патология	Число пациентов	
	абс	%
Неврологическая патология	77	63,1
- резидуальная энцефалопатия	56	72,7
- резидуально-органическое поражение ЦНС	10	13
- эпилепсия	4	5,2
- ДЦП	13	16,9
Патология глаз	67	54,9
- миопия	17	25,4
- амблиопия	4	6
- ослабление аккомодации	17	25,4
- косоглазие	23	34,3
- глаукома	5	7,5
- гиперметропия	11	16,4
- астигматизм	15	22,4
- анизометропия	6	9,0
ЛОР патология	44	36,1
- хронический тонзиллит	6	13,6
- хронический аденоидит	33	75,0
- нейросенсорная тугоухость	8	18,2
Аллергологическая патология	36	29,5
- аллергический ринит	19	52,8
- атопический дерматит	19	52,8
- аллергический конъюнктивит	3	8,3
- БА	5	14
- рецидивирующая крапивница	5	14

Продолжение таблицы 3.12

Сопутствующая патология	Число пациентов	
	абс	%
Патология ЖКТ	12	9,8
- хронический гастродуоденит	8	66,7
- язвенная болезнь 12-перстной кишки (ЯБ12ПК)	1	8,3
- гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)	4	33,3
- желчекаменная болезнь	2	16,7
Эндокринная патология	3	2,8
- киста щитовидной железы	1	33,3
- гипотиреоз	2	66,7
Кардиологическая патология	11	10,2
- ДМПП оперированный	1	9,1
- бинодальная болезнь	1	9,1
- Проплапс митрального клапана	9	81,8
Ортопедическая патология	11	10,2
- сколиотическая деформация позвоночника	9	81,8
- болезнь Шейермана-Мау	1	9,1
- болезнь Шляттера	1	9,1
- SEA-синдром	1	9,1

3.9 Компьютерно-томографическая картина легких у детей и подростков после бронхолегочной дисплазии

Рентгенограмма грудной клетки признана малоинформативным методом для оценки паренхиматозных нарушений легочной ткани. С целью визуализации структурных нарушений легочной паренхимы на сегодняшний день активно используется высокоразрешающая КТ (ВРКТ) легких. Исследование было

проведено 110 пациентам (90,2%). Нормальная рентгенологическая картина наблюдалась у 6 детей (5,5%). Анализ результатов ВРКТ у пациентов, перенесших БЛД, выявил следующие многочисленные и разнообразные изменения, представленные в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Структурные нарушения легочной ткани у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

№	Патологические изменения	Частота выявленных нарушений	
		абс	%
	Обследовано	110	90,5
	Норма	6	5,5
1)	Фиброзные изменения	78	75
2)	Разновидности нарушения бронхиальной проходимости		
А	Признаки повышения воздушности легочной ткани	77	74
	Негомогенность вентиляции	72	93,5
	«Воздушные ловушки»	32	41,6
Б	Ателектаз / гиповентиляция	45	43,3
	Дисковидные ателектазы	37	82,2
	Пластинчатые ателектазы	2	4,4
	Гиповентиляция	2	4,4
	Субсегментарный ателектаз	16	35,6
	Сегментарный ателектаз	1	2,2
3)	Бронхоэктазы	4	3,8
4)	Утолщение и деформация стенок бронхов	29	28

Продолжение таблицы 3.13

№	Патологические изменения	Частота выявленных нарушений	
		абс	%
5)	Эмфизема	49	47,1
	Панлобулярная	17	34,7
	Буллезная	18	36,7
	Воздухосодержащие кисты	15	30,6
	Вздутие перибронховаскулярного интерстиция	14	28,6
7)	Уменьшение объема доли легкого	39	37,5

Фиброзные изменения в легких выявлялись у большинства обследованных детей, достигая 75% и характеризовались преимущественно фиброзными тяжами, которые соответствовали сегментарному строению легких и сопровождалась втяжением прилежащей плевры (рисунок 3.6, а), в редких случаях с формированием тракционных бронхоэктазов. У части пациентов эти изменения были связаны с уменьшением объема преимущественно нижних долей легких, реже – верхних долей, со сближением бронхов и компенсаторным вздутием остальных отделов легких. Уменьшение объема нижних долей легких сопровождалось наличием перибронховаскулярных фиброзных изменений и смещением междолевой плевры (рисунок 3.6, в). В отдельных случаях обнаруживались внесегментарные фиброзные тяжи, расположенные в верхних отделах легких с обеих сторон – банды (рисунок 3.6, б).

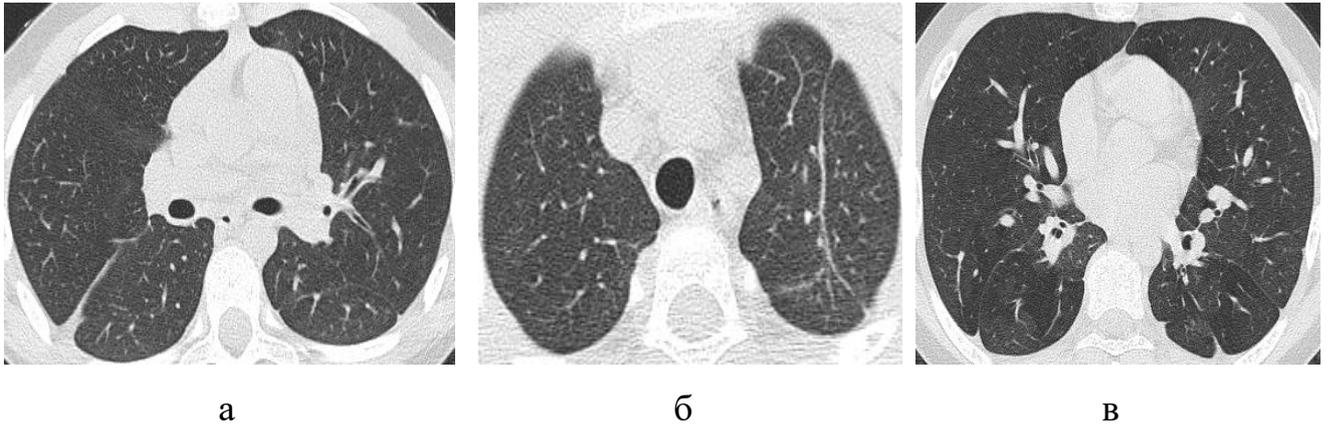


Рисунок 3.6 – Варианты проявлений пневмофиброза в легких у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию. Участки локального пневмофиброза, расположенные сегментарно (а). Неправильной формы внесегментарно расположенные фиброзные тяжи в верхних долях - банды (б). Уменьшение объема нижних долей с 2 сторон со смещением кзади междолевой плевры и сближением бронхососудистого пучка (в)

Проявления эмфиземы у пациентов с БЛД в анамнезе были разнообразны, выявлялась буллезная, панлобулярная, вздутие перибронховаскулярного интерстиция (результат неонатальной интерстициальной эмфиземы), воздухосодержащие кисты (последствия перенесенных пневматоцеле) (рисунок 3.7.). Буллезная и панлобулярная эмфизема встречались практически с одинаковой частотой и локализовались преимущественно в верхних и нижних долях обоих легких. Вздутие перибронховаскулярного интерстиция, как следствие интерстициальной эмфиземы, и воздухосодержащие кисты встречались несколько реже и также затрагивали верхние и нижние доли легких обоих легких.

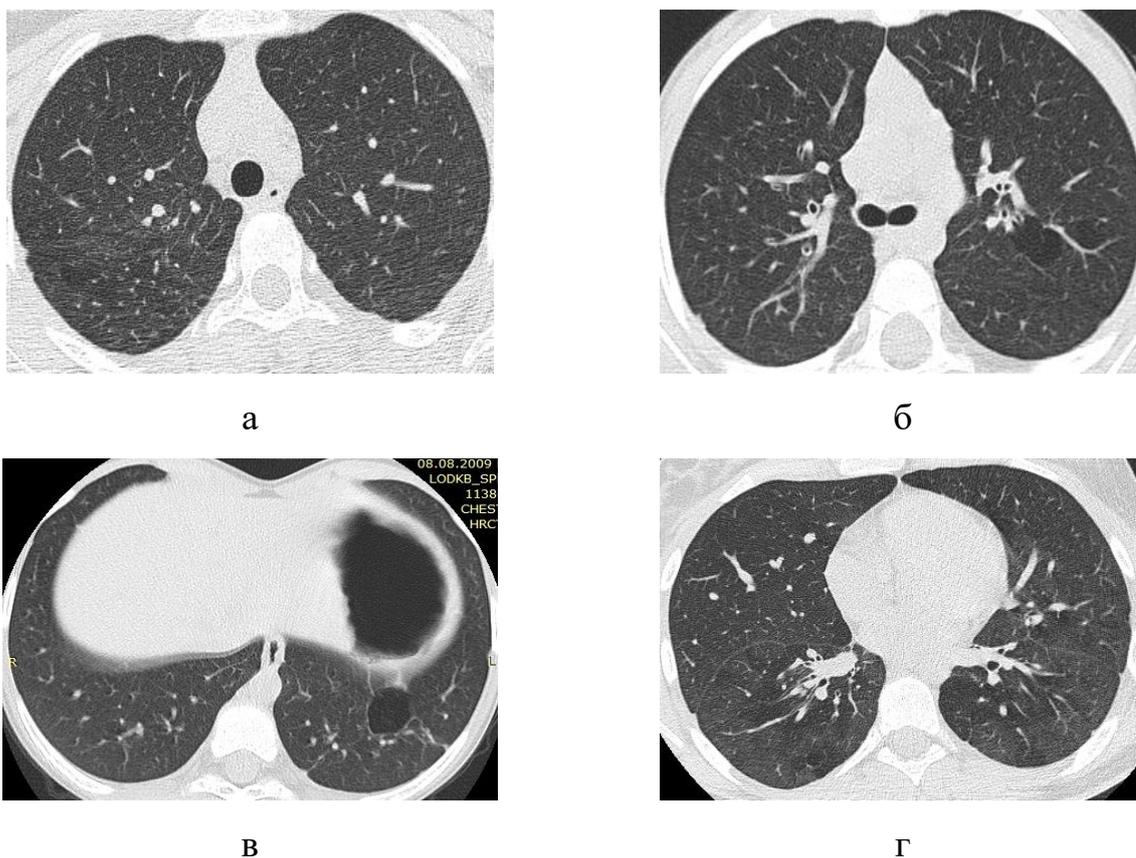


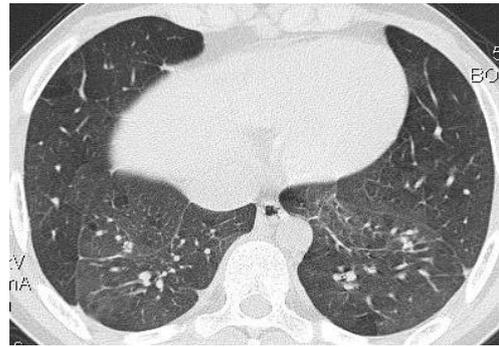
Рисунок 3.7 – Варианты проявлений эмфиземы у пациентов, перенесших бронхолегочную дисплазию. Буллезная (а), панлобулярная (б), воздухосодержащие кисты (последствия перенесенных пневматоцеле) (в), последствия перенесенной интерстициальной эмфиземы с сохранением вздутия перибронховаскулярного интерстиция (г)

Рентгенологические признаки нарушений бронхиальной проходимости включали неравномерность вентиляции легочной ткани и наличие двусторонних «воздушных ловушек», выявляемых при проведении функционального КТ-исследования «на выдохе». Негомогенность вентиляции легочной ткани выявлялась у 93,5% детей с БЛД в анамнезе, «воздушные ловушки» при экспираторном сканировании диагностировались в 2 раза реже (41,6%). Также среди нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с БЛД в анамнезе были выявлены дисковидные ателектазы, сегментарные и субсегментарные ателектазы (рисунок 3.8). Дисковидные ателектазы с преимущественной локализацией в нижних долях обоих легких и субсегментарные ателектазы, чаще локализующиеся

в средней доле правого легкого, были наиболее частыми находками.



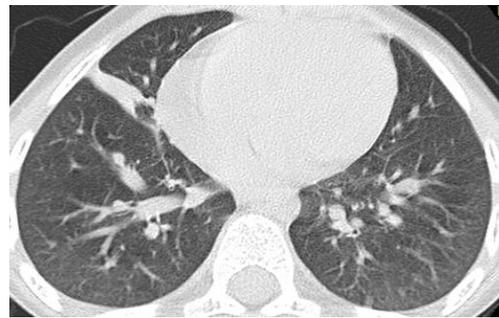
А



б



В



Г



Д



е

Рисунок 3.8 – Варианты проявлений нарушений бронхиальной проходимости у пациентов, перенесших бронхолегочную дисплазию. Неравномерность вентиляции легочной ткани (а), наличие двусторонних «воздушных ловушек», усиливающиеся при проведении функционального КТ-исследования «на выдохе» (б). Общее вздутие в верхних отделах с 2 сторон со смещением средостения вправо (в). Субсегментарный ателектаз S4 правого легкого (г), сегментарный ателектаз S4 правого легкого (д). Дисковидный ателектаз S5 правого легкого (е)

Изменения бронхов проявлялись уплотнением стенок бронхов с формированием КТ-симптома «рельсов» и деформацией бронхиальной стенки, характеризующиеся утолщением стенок крупных бронхов, неравномерным расширением их просвета, формированием дивертикулов крупных бронхов и диагностировались у 28% обследованных детей. Бронхоэктазы среди наших пациентов оказались редким симптомом (4%). Цилиндрические бронхоэктазы обнаружены только у 1 пациента. Тракционные бронхоэктазы, обусловленные расширением и деформацией просвета бронхов в зоне фиброзных изменений легочной ткани, встречались у 2 детей. Варикозный бронхоэктаз, характеризующийся локальным расширением стенки бронхов диагностирован у 1 пациента (рисунок 3.9).

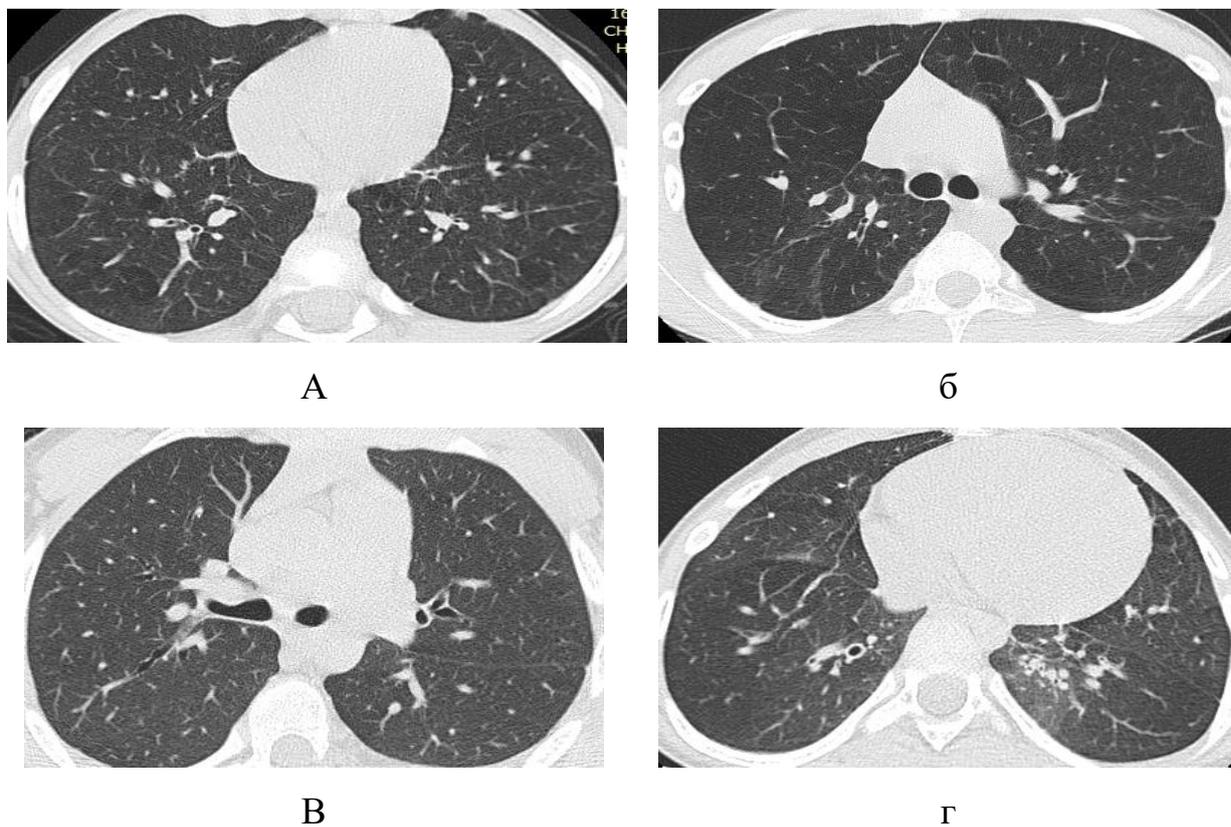


Рисунок 3.9 – Варианты изменения бронхов у пациентов, перенесших бронхолегочную дисплазию. Утолщение стенок бронхов (а). Формирование тракционных бронхоэктазов в зоне пневмофиброза (б). Варикозный бронхоэктаз в верхней доле правого легкого (в). Цилиндрический бронхоэктаз в нижней доле правого легкого (г)

В таблице 3.14 представлена балльная шкала оценки структурных нарушений, отражающая степень вовлеченности долей легкого в патологический процесс. Общая балльная оценка выявленных нарушений колебалась от 0 до 16 среди обследованных пациентов. Максимальная оценка – 6 баллов, соответствующая поражению всех долей легких была отмечена только при нарушениях бронхиальной проходимости в виде негетомогенности вентиляции легочной ткани. Как видно из таблицы 3.14. медиана общей суммы баллов у детей с БЛД в анамнезе равнялась - 6 [3; 8] с преобладанием фиброзных нарушений и нарушений бронхиальной проходимости.

Таблица 3.14 – Балльная шкала оценки структурных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

№	Патологические нарушения	Сумма баллов
1	Фиброзные изменения	1 [1 ; 2]
2	Негетомогенность вентиляции/ воздушные ловушки	3 [0 ; 4]
3	Бронхоэктазы	0 [0 ; 0]
4	Утолщение и деформация стенок бронхов	0 [0 ; 1]
5	Эмфизема	0 [0 ; 1]
6	Ателектаз / гиповентиляция	0 [0 ; 1]
7	Уменьшение объема доли легкого	0 [0 ; 2]
Общая сумма баллов		6 [3 ; 8]

3.10 Оценка функции внешнего дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Оценка ФВД у детей с БЛД в анамнезе проводилась с помощью различных методов: ИОМ, спирометрия и бодиплетизмография с проведением бронхолитической пробы, определение ДСЛ.

Импульсная осциллометрия была доступна у 56 детей (45,9%). Исследование проводилось вне зависимости от возраста и не требовало активного участия ребенка для выполнения дыхательных маневров. Согласно представленным данным дети с БЛД в анамнезе имели повышение F_{res} , легкое снижение параметров X 5 Hz и повышение ЧЗR5-20Hz, отражающей неоднородность вентиляции. Положительная проба с бронхолитиком была выявлена у половины обследованных детей (рисунок 3.15)

Таблица 3.15 – Показатели импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе, %, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	(n=56)
F_{res}	< 15 Гц	21,6 [18,3; 23,9]
Z 5 Hz	< 144%	113,8 [94,4; 137,9]
R 5 Hz	< 137%	107,7 [89,3; 132,1]
R 20 Hz	< 135%	93,9 [82,5; 113,1]
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	< 0,08кПа/л/с	0,24 [0,15; 0,35]
X 5 Hz (%)	< 150%	152,5 [118,5; 195,7]
Положительная проба с бронхолитиком	-	29 (51,8%)

Исследование ФВД методом спирометрии была проведена 45 детям с БЛД в анамнезе (36,9%). Результаты обследования показали, что большинство значений не имели отклонений от нормы, однако, было выявлено некоторое снижение показателей МОС 25% и МОС 50%. Положительная проба с бронхолитиком, отражающая гиперреактивность дыхательных путей, была отмечена у 40% обследованных пациентов (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Показатели спирометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	n=45
ЖЕЛ	79,3-112,6	93,3 [86,0; 104,4]
ФЖЕЛ	78,1-113,3	99,9 [90,8; 105,5]
ОФВ1	78,1-113,6	91,5 [78,4; 99,4]
Индекс Тиффно	78 – 95,1	89,7 [80,6; 100,0]
ПОС	72,0-117,0	92,5 [77,2; 104,9]
МОС 25	71,7 -117,2	42,5 [32,3; 59,8]
МОС 50	71,5 -117,3	55,4 [43,5; 76,4]
МОС 75	61,2 -123,6	75,4 [52,0; 90,2]
Положительная проба с бронхолитиком	-	18 (40,0%)

Исследование ДСЛ, отражающей функцию альвеолярно-капиллярного барьера, выполнено у 33 детей с БЛД в анамнезе. Значения этого показателя имели тенденцию к снижению и составляли Me – 76,0 % [69,0; 85,0].

Оценка вентиляционной функции легких проводилась с помощью метода бодиплетизмографии, выполненной у 38 обследованных детей. Среди пациентов с БЛД в анамнезе было отмечено легкое повышение БС, остальные показатели имели нормальные значения (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе, Me [QL; QU]

Показатели	Норма (%)	(n=38)
БС	< 140	157,7 [126,1; 205,8]
ВГО	< 140	111,2 [97,3; 128,1]
ООЛ	< 140	127,7 [103,5; 169,3]
ОЕЛ	< 125	105,2 [92,6; 112,9]
ООЛ/ОЕЛ	< 140	124,0 [101,4; 147,2]

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

122 ребенка с БЛД в анамнезе были разделены на 2 группы в зависимости от установленной степени тяжести заболевания в периоде новорожденности. В 1 группу вошли пациенты с легкой степенью тяжести заболевания – 90 детей (73,8%), 2 группу составили дети со средней и тяжелой степенью болезни – 32 человека (26,2%). Возраст детей был сопоставим в обеих группах: 1 группа – Me – 9,0 лет [7 ; 12], 2 группа – Me – 8,5 лет [5,5 ; 12], $p > 0,05$. В 1 группе преобладали мальчики (52/38), во 2 группе соотношения мальчиков и девочек было сопоставимо (15/17, соответственно). Статистически значимых половых различий между группами выявлено не было, $p < 0,05$.

4.1 Соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей

При изучении соматической патологии матерей обследованных пациентов 1 и 2 группы, статистически значимых различий не обнаружено, за исключением гипертонической болезни, которая, являлась фактором риска развития более тяжелого течения и статистически значимо чаще диагностировалась у матерей в группе детей с тяжелой/среднетяжелой БЛД в анамнезе ($p < 0,05$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Соматическая патология у матерей обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе легкой и среднетяжелой /тяжелой степени тяжести

Патология	1 группа		2 группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Доступно	75	83,3	25	78,2	>0,05
Наличие соматической патологии	40	53,3	11	44	>0,05

Продолжение таблицы 4.1

Патология	1 группа		2 группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Курение	16	21	6	24	>0,05
Патология ЖКТ	13	32,5	5	45,5	>0,05
ЛОР патология	8	20	2	18,2	>0,05
Эндокринная патология	6	15	2	18,2	>0,05
Патология почек	18	45	3	27,3	>0,05
Бронхиальная астма	4	10	0	0	>0,05
Гипертоническая болезнь	5	12,5	5	45,5	<0,05

Возраст матерей в 1 группе составил Me – 26,5 лет [22 – 32], во 2 группе – 27,5 лет [26 - 32,5]. В обеих группах преобладали женщины возрастной категории от 21 до 30 лет. В группе детей с легкой БЛД статистически значимо чаще встречались матери в возрасте до 20 лет, в группе со среднетяжелой/тяжелой БЛД – от 26 до 30 лет (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Возрастная категория матерей, обследованных пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе различной степени тяжести

Возраст матерей	Итого	1 группа N = 90		2 группа N = 32		p
		абс	%	абс	%	
<20 лет	14	14	15,6	0	0	<0,05
21-25 лет	33	27	30	6	18,8	>0,05
26-30 лет	34	19	21,1	15	46,8	<0,01
31-35 лет	27	20	22,2	7	21,9	>0,05
>35 лет	14	10	11,1	4	12,5	>0,05

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез определялся с одинаковой частотой в обеих группах. Медаборт и выкидыш являлись самыми частыми неблагоприятными факторами и были сопоставимы в обеих группах (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей обследуемых пациентов с различной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез:	1 группа N-65 (72%)		2 группа N-23 (71%)		p
	абс.	%	абс.	%	
Медаборт	50	77	17	74	>0,05
Выкидыш	20	30,8	9	39	>0,05
Другие особенности акушерско-гинекологического анамнеза:					
- Гинекологические заболевания (миома матки, киста, воспалительные заболевания)	10	15,4	2	8,7	>0,05
- Бесплодие	3	4,6	3	13	>0,05
- Внематочная беременность	1	1,5	1	4,3	>0,05
- Замершая беременность	3	4,6	1	4,3	>0,05
- Преждевременные роды в анамнезе	6	9,2	1	4,3	>0,05

4.2 Особенности течения беременности

Угроза прерывания и анемия различной степени тяжести являлись самыми частыми патологическими состояниями, отягощающие течение беременности среди матерей обеих групп. Матери детей с тяжелой и среднетяжелой БЛД

статистически значимо чаще переносили ОРВИ во время беременности. ХПН по данным ультразвукового исследования статистически значимо встречалась у женщин 2 группы (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Особенности течения пренатального периода развития у детей с легкой и среднетяжелой/тяжелой бронхолегочной дисплазией

Патологические состояния	1 группа N=86		2 группа N = 27		p
	Абс	%	Абс	%	
Угроза прерывания беременности	51	59,3	17	63	>0,05
ОРВИ	8	9,4	10	37	<0,01
Гестоз	9	10,6	1	3,7	>0,05
Хронический пиелонефрит в стадии обострения	3	3,5	2	7,4	>0,05
Гепатит В	1	1,2	1	3,7	>0,05
Анемия	28	33	9	33	>0,05
Хроническая плацентарная недостаточность	0	0	7	26	<0,05

При обследовании на урогенитальные инфекции положительные результаты были получены у 37% матерей 1 группы и 26% - 2 группы, статистически значимых различий в частоте выявления патогенной микрофлоры не установлено (рисунок 4.1).

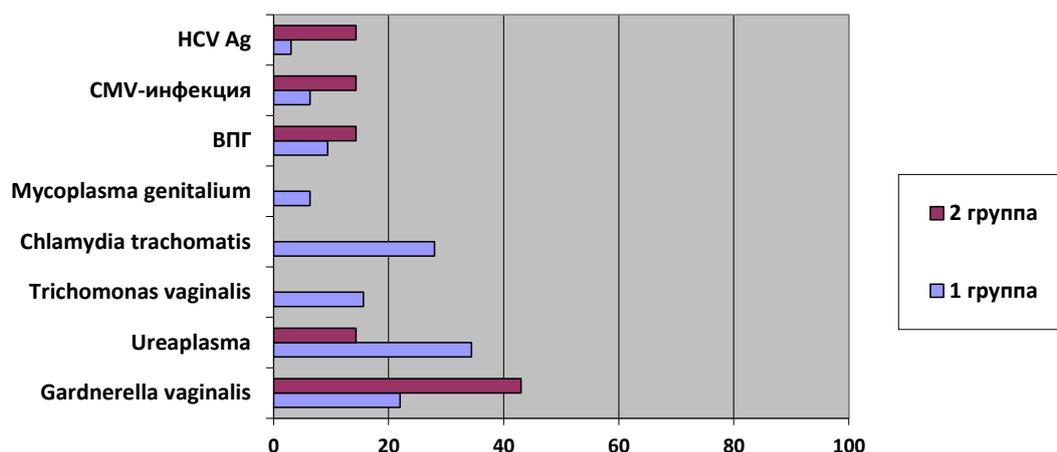


Рисунок 4.1 – Частота урогенитальной инфекции у матерей в зависимости от тяжести течения бронхолегочной дисплазии у детей

4.3 Особенности течения интранатального периода

Согласно данным, представленным в таблице 4.5, матери, детей со среднетяжелой / тяжелой БЛД, в 2 раза чаще имели предлежание и отслойку плаценты, но различия в частоте между группами были статистически не значимы.

Таблица 4.5 – Особенности интранатального периода развития детей с различной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии

Патологическое течение родов	1 группа		2 группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Осложненное течение родов	62	69	25	78	>0,05
Кесарево сечение	38	61,3	15	60	>0,05
Преждевременное излитие ОПВ	21	33,9	6	24	>0,05
Отслойка плаценты	14	22,6	10	40	>0,05
Предлежание плаценты	2	3,2	2	8,0	>0,05
Маловодие	0	0	2	8,0	>0,05
Многоводие	3	4,8	0	0	>0,05
Обвитие пуповины вокруг шеи	6	9,7	1	4,0	>0,05
Кровотечение	4	6,5	2	8,0	>0,05

4.4 Гистологические исследования последа

В таблице 4.6 представлены результаты гистологического исследования последа. Воспалительные изменения последа амниотического типа диагностировались в абсолютном большинстве исследований в обеих группах. Причем, хориоамнионит в 2 раза чаще встречался в группе матерей детей с тяжелым и среднетяжелым течением БЛД, хотя статистическая обработка данных не выявила значимых различий.

Таблица 4.6 – Воспалительные изменения последа в зависимости от локализации у пациентов с различной степенью тяжести бронхолегочной дисплазии

Гистологические изменения:	1 группа		2 группа	
	абс	%	абс	%
Обследовано	27	30	9	28
Воспалительные изменения	23	85%	8	89%
Амниотический тип воспаления:				
- хориоамнионит	3	11	2	22,2
- париетальный децидуит	4	14,8	0	0
- фуникулит	7	26	4	44
Паренхиматозный тип воспаления				
- виллузит	3	11	0	0
- субхориальный интервиллезит	5	18,5	2	22,2
- базальный децидуит	3	11	1	11
- омфаловаскулит	0	0	1	11

4.5 Характеристика периода новорожденности детей с легкой и среднетяжелой/тяжелой бронхолегочной дисплазией

Гестационный возраст недоношенных не различался между группами. ГВ 1 группы был – Ме – 29 недель [27 ; 32], 2 группы – Ме – 29,5 недель [28; 30]. Дети с легкой степенью тяжести заболевания статистически значимо чаще рождались с 2 степенью недоношенности ($p < 0,05$), в то время как, дети со средне-тяжелой и тяжелой БЛД с 3 степенью ($p < 0,05$). Глубокая 4 степень недоношенности отмечалась с одинаковой частотой в обеих группах (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Распределение пациентов по степени недоношенности в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии

Степень недоношенности	1 группа N = 90		2 группа N = 32		p
	абс	%	абс	%	
1 степень – 35-37 недель	5	5,6	1	3,1	>0,05
2 степень – 32-34 недель	22	24,4	2	6,3	<0,05
3 степень – 29-31 недель	26	28,9	17	53,1	<0,05
4 степень – 28 недель и менее	37	41,1	12	37,5	>0,05

В 1 группе значения массы тела при рождении были несколько выше, чем у детей 2 группы (1 группа - Ме – 1410г [1000 ; 1910] и 2 группа - Ме – 1285г [999,5; 1465]), однако, статистически не различались ($p > 0,05$). Дети со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД статистически значимо чаще имели ОНМТ при рождении ($p < 0,05$) (таблица 4.8)

Таблица 4.8 – Распределение пациентов различной степени тяжести болезни по массе тела при рождении в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии

Масса тела при рождении	1 группа N = 90		2 группа N = 32		p
	абс	%	абс	%	
ЭНМТ < 1000г	22	24,4	8	25	>0,05
ОНМТ < 1500г	30	33,4	17	53,1	<0,05
НМТ < 2500г	34	37,8	7	21,9	>0,05
Масса тела > 2500г	4	4,4	0	0	>0,05

Длина тела при рождении в 1 группе – Ме – 40см [35,5 ; 43], во 2 группе – Ме – 37см [35 ; 41], $p < 0,05$. ЗВУР диагностирована только у детей 2 группы (n=5, 16%).

Абсолютное большинство обследованных детей, вне зависимости от степени тяжести заболевания, родились в асфиксии, преимущественно средней степени тяжести (таблица 4.9). На 1 минуте медиана по шкале Апгар составила 5 баллов [4; 6] в 1 группе, во 2 группе – Ме - 6 баллов [4; 6]. К 5 минуте отмечалось статистически значимое снижение числа пациентов с низкими значениями Апгар (4-6 баллов) и повышением балльной оценки более 7 баллов в обеих группах. Вне зависимости от степени тяжести БЛД медиана по шкале Апгар на 5 минуте составила 7 баллов [6; 7].

Таблица 4.9 – Шкала Апгар на 1 и 5 минуте после рождения у детей с бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести болезни

Шкала Апгар	1 группа N=89		2 группа N=31	
	1 минута	5 минута	1 минута	5 минута
1 – 3 Тяжелая асфиксия	13 (14,6%)	1 (1,1%)	5 (16,1%)	0

Продолжение таблицы 4.9

Шкала Апгар	1 группа N=89		2 группа N=31	
	1 минута	5 минута	1 минута	5 минута
4 – 6 Умеренная асфиксия	59* (66,3%)	34* (38,2%)	21• (67,7%)	13• (41,9%)
Более 7	17♦ (19,1%)	54♦ (60,7%)	5□ (16,1%)	18□ (58,1%)

Примечание: * $p < 0,001$, • $p < 0,05$, ♦ $p < 0,001$, □ $p < 0,01$

Экзогенный сурфактант для профилактики РДС использовался у 46 детей 1 группы (51,1%) и 19 детей 2 группы (59,4%), $p > 0,5$.

Неинвазивная вентиляция (NCPAP) несколько чаще использовалась у новорожденных 1 группы (8,9% и 6,3%, $p > 0,05$). Дети со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД дольше находились на ИВЛ по сравнению с детьми легкой степени заболевания ($p < 0,05$) (рисунок 4.2). Высокие концентрации кислорода при проведении ИВЛ ($FiO_2 > 0,6$) чаще использовались у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД (54 ребенка (66%) 1 группы и 25 детей 2 группы (83,3%), $p > 0,05$), длительность этой терапии составила: Me - 1 день [0 ; 4] в 1 группе и Me - 3 дня [1 ; 5,5] во 2 группе ($p = 0,016$). Частота реинтубаций, в связи с нарастанием ДН, колебалась от 1 до 3 и встречалась в 2 раза чаще у детей 2 группы (46,7% и 28%), однако при статистической обработке данных значимых различий не было получено ($p > 0,05$). Однократные реинтубации статистически значимо преобладали в группе детей с легкой степенью тяжести БЛД (19 детей 1 группы и 5 детей 2 группы, $p < 0,05$), в то время как повторные эпизоды - у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью заболевания (4 детей 1 группы и 9 детей 2 группы, $p < 0,01$). Общая продолжительность кислородотерапии различалась между группами и статистически значимо преобладала во 2 группе ($p < 0,001$) (рисунок 4.3).

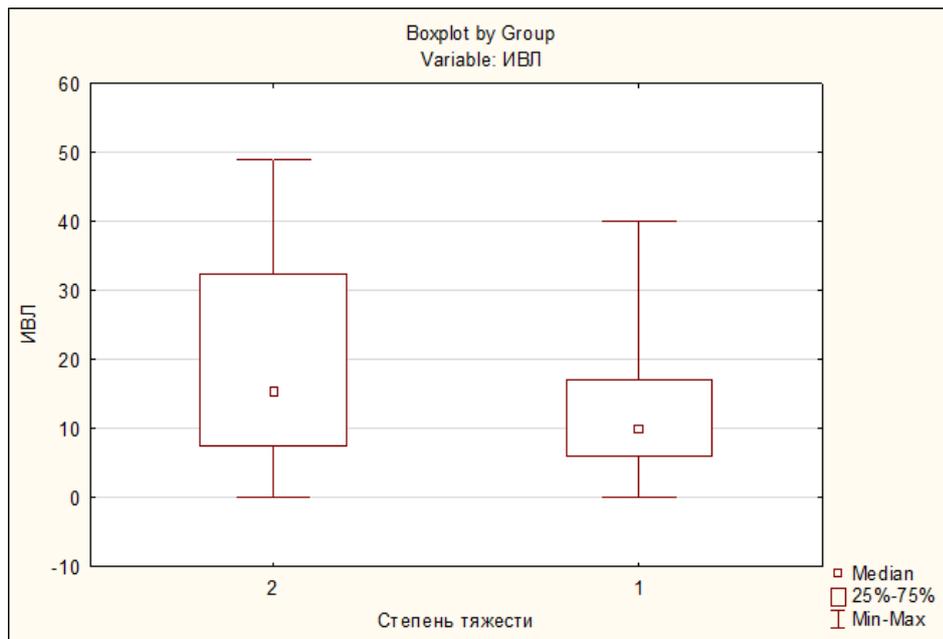


Рисунок 4.2 – Диаграмма размаха продолжительности искусственной вентиляции легких у обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести болезни

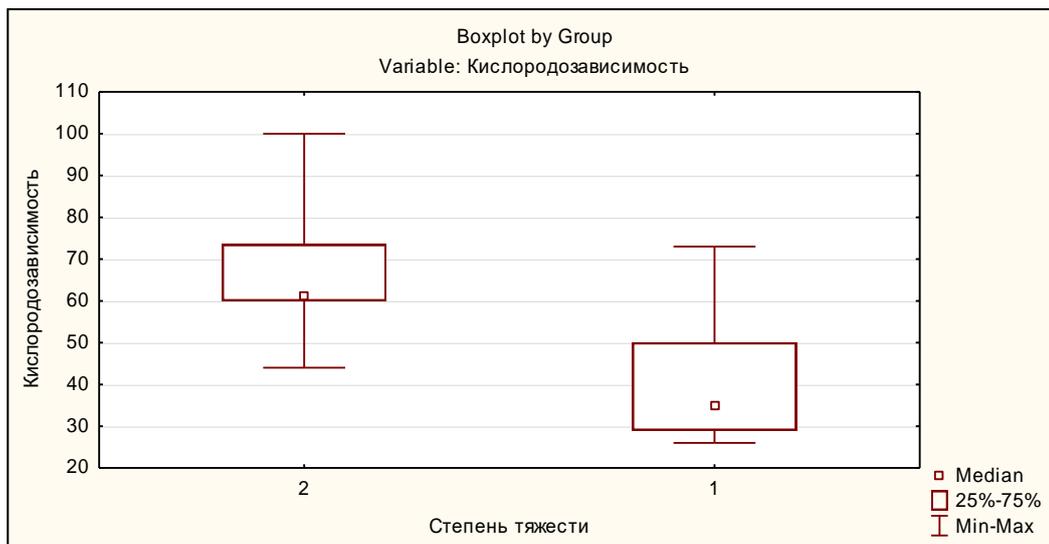


Рисунок 4.3 – Диаграмма размаха общей продолжительности кислородной поддержки у обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести болезни

При микробиологическом исследовании аспирата из трахеобронхиального дерева, положительные результаты статистически значимо чаще выявлялись у пациентов со среднетяжелой/тяжелой степенью тяжести БЛД. Преимущественно

при посеве выделялись грамотрицательные бактерии (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumonia*) (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Результаты посева аспирата из трахеобронхиального дерева у детей с бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести

Результат исследования	1 группа		2 группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Обследовано	67	74,4	29	90,6	p>0,05
«+» высев патогенной микрофлоры	17	25,4	15	51,7	p<0,05
- <i>St aureus</i>	3	17,7	4	26,7	p>0,05
- <i>Ps aeruginosa</i>	6	35,3	7	46,7	p>0,05
- <i>Acinetobacter</i>	10	58,8	4	26,7	p>0,05
- <i>Klebsiella pneumonia</i>	1	5,9	5	33,3	p>0,05

Терапия СГКС проводилась у 34 детей (37,8%) 1 группы и 17 детей (53,1%) 2 группы, p<0,05. Возраст начала терапии в обеих группах был сопоставим (1 группа - 15 дней [9 ; 18], 2 группа - 16 дней [10 ; 21]). Продолжительность терапии статистически не различалась в группах пациентов (1 группа – 9 дней [7 ; 11], 2 группа - 8,5 дней [8 ; 15]). Терапия СГКС способствовала снижению степени кислородозависимости, однако, необходимость в повторном курсе статистически значимо преобладала среди детей 2 группы (8,8% и 41,2%, соответственно, p<0,05). Продолжительность повторного курса СГКС была в 2 раза длительнее первичного в группе детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД и составляла Me – 14 дней [8 ; 18], в то время как в 1 группе – 6 дней [4 ; 8], однако, различия были статистически незначимы. ИГКС с целью купирования воспалительного процесса в дыхательных путях были использованы у 82 ребенка 1 группы (91%) и 32 детей 2 группы (100%). Возраст начала ингаляционной терапии составил в 1 группе 22 дня [16 ; 28], во 2 группе – 23 дня [13,5 ; 37]. После выписки с отделения патологии новорожденных на амбулаторное лечение 76 детей 1 группы (93%) и 31 ребенок 2 группы (97%)

продолжали получать ингаляционную противовоспалительную терапию, продолжительность которой колебалась от 1 месяца до 130 месяцев, медиана в 1 группе составила 12 мес [3 ; 22], Ме - 33 мес [17,5 ; 50,5] во 2 группе ($p < 0,05$). У 65 детей 1 группы (72,2%) и 24 ребенка 2 группы (75%) применялись ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Возраст начала терапии составил Ме - 16 дней [13 ; 22] в 1 группе и 20 дней [15 ; 28] во 2 группе. Бронхолитическую терапию после выписки продолжали получать 36 детей 1 группы (55,4%) и 20 детей 2 группы (83,3%) ($p < 0,01$), длительность лечения составила Ме - 9 месяцев [5 ; 12], в 1 группе и 18 месяцев [9 ; 24], во 2 группе ($p < 0,05$).

4. 6 Сопутствующая патология недоношенных новорожденных в период формирования болезни в зависимости от степени тяжести

В таблице 4.11. представлена структура соматической патологии у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания. Все недоношенные дети с БЛД вне зависимости от степени тяжести заболевания имели неврологическую патологию гипоксически-ишемического характера без статистических различий по частоте встречаемости синдрома комплекса среди детей из обследуемых групп.

Патология глаз была представлена преимущественно ретинопатией недоношенных различной степени тяжести с некоторым преобладанием среди детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД (таблица 4.11), без статистических различий по стадиям заболевания (рисунок 4.4). Врожденная миопия диагностирована у 2,4% детей 1 группы.

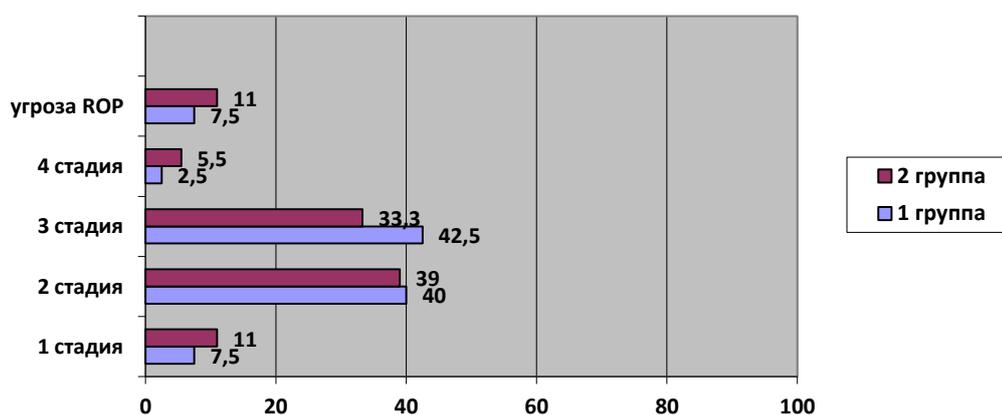


Рисунок 4.4 – Стадии ретинопатии недоношенных в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии

Врожденный порок сердца также чаще диагностировался у пациентов 2 группы, однако, различия были статистически незначимы. Медикаментозное закрытие ОАП проводилось только детям из группы с легкой степенью тяжести БЛД, в то время как, оперативное закрытие ОАП чаще выполнялось детям со среднетяжелой/тяжелой степенью заболевания.

Среди обследованных новорожденных поздний сепсис статистически значимо чаще диагностировался у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести БЛД ($p < 0,05$). Пневмония, в 2 раза чаще выявлялась у пациентов 2 группы, а синдром утечки воздуха у больных 1 группы, однако статистически значимых различий в частоте не было обнаружено (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Сопутствующая патология среди детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии

Патология	1 группа		2 группа	
	абс	%	абс	%
Неврологическая патология	90	100	32	100
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	90	100	32	100
- с-м угнетения	30	33,3	10	31,3

Продолжение таблицы 4.11

Патология	1 группа		2 группа	
	абс	%	абс	%
- с-м двигательных нарушений	21	23,3	5	15,6
- гипертензионно-гидроцефальный с-м	14	15,6	7	21,9
- вегето-висцеральный с-м	10	11,1	8	25
• ПВЛ	28	31,1	4	12,5
• ВЖК	32	35,6	16	50
Патология глаз	41	45,6	18	56,3
Ретинопатия недоношенных	40	97,6	18	100
Врожденная миопия	1	2,4	0	0
Сепсис	1■	1,1	4■	12,5
ОАП	13	14,4	4	12,5
- медикаментозное закрытие	6	6,7	0	0
- оперативное закрытие	7	7,8	4	12,5
ВПС				
- ДМПП	6	6,7	4	12,5
- ДМЖП	5	5,6	3	9,4
ЯНЭК	3	3,3	2	6,3
Поражение дыхательной системы на фоне БЛД	18	20	9	32
Постинтубационный трахеобронхит	5	27,8	1	11
Пневмония	8	44,4	6	66,7
Симптом утечки воздуха	7	39	2	22,2

Примечание: ■ $p < 0,05$

4.7 Особенности клинического течения у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести

На 1 году жизни обструктивные бронхиты чаще отмечались у детей со среднетяжелой / тяжелой степенью тяжести БЛД, что требовало стационарного лечения в 57% случаев в обеих группах. Пациенты со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД в 3 раза чаще госпитализировались в отделении реанимации и интенсивной терапии (9,4% и 33,3%, соответственно, $p > 0,05$). Внебольничную пневмонию на 1 году жизни несколько чаще переносили дети 2 группы (5,4% и 7,7%, соответственно). Пик заболеваемости респираторными инфекциями, осложнившимися поражением нижних дыхательных путей, в обеих группах приходился на дошкольный возраст, достигая 84,4% в группе детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД (рисунок 4.5). Более половины детей в обеих группах переносили редкие обострения до 2 раз в год, повторные эпизоды бронхиальной обструкции более 5 раз в год зафиксированы только у детей 2 группы вплоть до 7-летнего возраста (таблица 4.12).

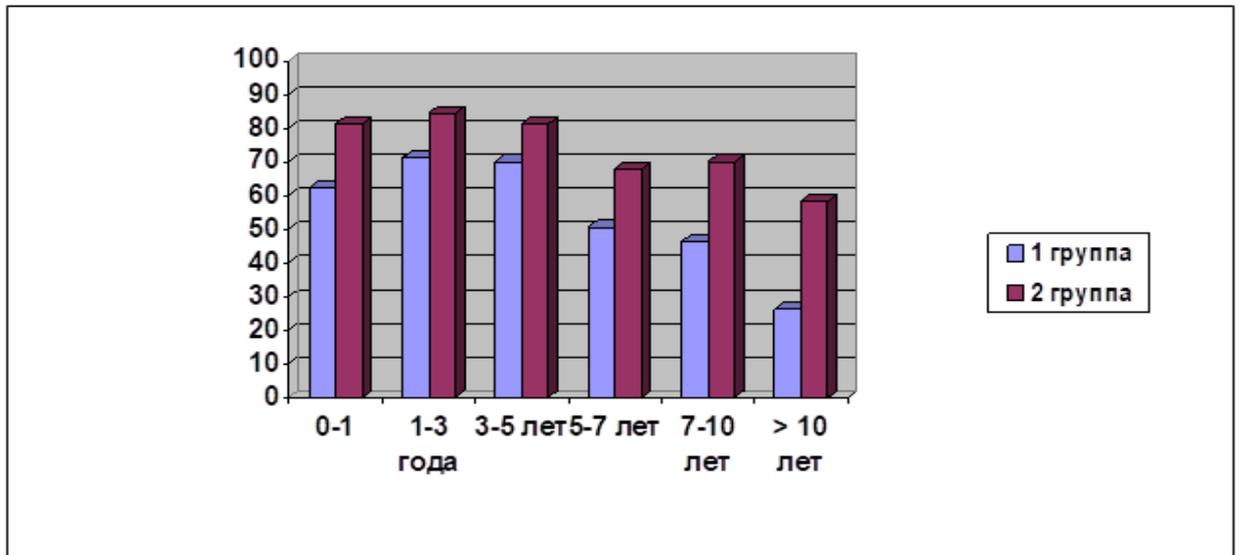


Рисунок 4.5 – Заболеваемость обструктивными бронхитами детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разные возрастные периоды в зависимости от степени тяжести болезни (%)

После 5-летнего возраста отмечалось снижение показателей заболеваемости в обеих группах, наиболее заметное у детей с легкой степенью БЛД ($p < 0,05$), в том числе с статистически значимым снижением частоты обострений (3-4 раза в год, $p < 0,05$). Дети 2 группы после 10-летнего возраста в 2 раза чаще страдали обструктивными бронхитами преимущественно с частотой заболеваний не более 2 раз в год, чем дети 1 группы, однако различия не были статистически значимыми. За весь период наблюдения у 12,2% детей 1 группы ($N=11$) и 9,4% детей 2 группы ($N=3$) не было зафиксировано заболеваний с поражением нижних дыхательных путей на фоне респираторных инфекций. На рисунке 4.5 и в таблице 4.12. представлена заболеваемость и частота эпизодов обструкции в год у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от степени тяжести.

Таблица 4.12 – Частота бронхообструктивного синдрома у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести

Периодизация детского возраста	Σ	Число обострений в год							
		0		1-2		3-4		> 5	
		1	2	1	2	1	2	1	2
0-1 года	122	34 (37,8%)	6 (18,8%)	41 (45,6%)	17 (53,1%)	15 (16,7%)	7 (22%)	0	2 (2,2%)
1-3 года	122	26 (29%)	5 (15,6%)	45 (50%)	20 (62,5%)	19 (21,1%)	6 (18,8%)	0	1 (3%)
3-5 лет	122	27 (30%)	6 (18,8%)	46 (51,1%)	15 (46,9%)	17 (18,9%)	9 (28,1%)	0	2 (6,3%)
5-7 лет	109	40 (49,4%)	9 (32,1%)	37 (45,7%)	13 (46,4%)	4 * (4,9%)	5* (17,9%)	0	1 (3,6%)
7-10 лет	85	35 (53,8%)	6 (30%)	28 (43,1%)	13 (65%)	2 (3,1%)	1 (5%)	0	0
10-17 лет	50	28 (73,7%)	5 (41,7%)	9 (23,7%)	6 (50%)	1 (2,6%)	1 (8,3%)	0	0

Примечание: Σ - общее число детей с БЛД в различные возрастные периоды, * $p < 0,05$

В период проведения исследования лишь 1 ребенок с тяжелой формой БЛД и тяжелой сопутствующей патологией (парез гортани, ГЭР 3 степени) предъявлял жалобы на малопродуктивный влажный кашель и имел постоянные локальные влажные мелкопузырчатые хрипы. Ограничение физической активности чаще отмечали дети 2 группы (3,2% и 2,2%, соответственно). Воронкообразная деформация чаще диагностировалась у пациентов 2 группы (1 группы - 4,4% (n=4), 2 группа - 12,9% (n=4)), однако различия не были статистически значимыми. Килевидная деформация встречалась у 1 пациента из каждой группы.

4.8 Сопутствующая патология у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что самой частой патологией вне зависимости от степени тяжести заболевания являлись неврологические нарушения и патология глаз. Неврологическая патология характеризовалась преобладанием резидуальной энцефалопатии в обеих группах. Диагнозы ДЦП, эпилепсии, нарушение когнитивных функций в 2 раза чаще отмечалось у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД, однако различия не были статистически значимыми. Среди патологии глаз у пациентов 2 группы статистически значимо чаще диагностировали косоглазие с преобладанием сходящегося. Патология ЖКТ статистически значимо преобладала у пациентов со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД, представленная преимущественно хроническим гастродуоденитом. В таблице 4.13 представлена частота встречаемости сопутствующей патологии у детей с БЛД анамнезе различной степени тяжести

Таблица 4.13 – Сопутствующая патология у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести

Сопутствующая патология	1 группа		2 группа		P
	абс	%	абс	%	
Неврологическая патология	55	61,1	22	68,8	p>0,05
- резидуальная энцефалопатия	42	76,4	14	63,6	p>0,05
- резидуально-органическое поражение ЦНС	7	12,7	3	13,6	p>0,05
- эпилепсия	2	3,6	2	9,1	p>0,05
- ДЦП	7	12,7	6	27,3	p>0,05
Патология глаз	52	57,8	15	46,9	p>0,05
- миопия	15	28,8	2	13,3	p>0,05
- амблиопия	3	5,8	1	6,7	p>0,05
- ослабление аккомодации	15	28,8	2	13,3	p>0,05
- косоглазие	14■	27	9■	60	p<0,05
- глаукома	3	5,8	2	13,3	p>0,05
- гиперметропия	6	11,5	5	33,3	p>0,05
- астигматизм	12	23	3	20	p>0,05
- анизометропия	5	9,6	1	6,7	p>0,05

Продолжение таблицы 4.13

Сопутствующая патология	1 группа		2 группа		P
	абс	%	абс	%	
ЛОР патология	33	36,6	11	34,4	p>0,05
- хронический тонзиллит	3	9,1	3	27,3	p>0,05
- хронический аденоидит	25	75,8	8	72,7	p>0,05
- нейросенсорная тугоухость	6	18	2	18	p>0,05
- парез гортани	0	0	1	9,1	p>0,05
Аллергологическая патология	27	30	9	28,1	p>0,05
- аллергический ринит	15	55,6	4	44,4	p>0,05
- атопический дерматит	13	48,1	6	66,7	p>0,05
- аллергический конъюнктивит	2	7,4	1	11,1	p>0,05
- БА	5	18,5	0	0	p>0,05
- рецидивирующая крапивница	5	18,5	0	0	p>0,05
Патология ЖКТ	4	4,4	8	25	p<0,01
- хронический гастродуоденит	4	100	4	50	p>0,05
- ЯБ12ПК	1	25	0	0	p>0,05
- ГЭР	1	25	3	37,5	p>0,05

Продолжение таблицы 4.13

Сопутствующая патология	1 группа		2 группа		P
	абс	%	абс	%	
- желчекаменная болезнь	0	0	2	25	p>0,05
Кардиологическая патология	6	6,7	5	15,6	p>0,05
- ДМПП	0	0	1	20	p>0,05
- бинодальная болезнь	0	0	1	20	p>0,05
- ПМК	6	100	3	60	p>0,05

Примечание: ■ p<0,05 (критерий хи-квадрат)

4.9 Структурные изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии легких у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

Вне зависимости от степени тяжести заболевания среди структурных нарушений в обеих группах преобладали фиброзные и обструктивные нарушения. Статистически значимо у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести БЛД преобладали эмфизематозная перестройка легочной ткани и бронхоэктазы (таблица 4.14)

Таблица 4.14 – Структурные нарушения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

№	Патологические изменения	1 группа		2 группа		p
		абс	%	абс	%	
	Обследовано	85	94,4	25	78,1	
	Норма	5	6	1	4	>0,05
1)	Фиброзные изменения	62	77,5	16	66,7	>0,05
2)	Нарушения бронхиальной проходимости					
А)	Признаки повышения воздушности легочной ткани	57	71,3	20	83,3	>0,05
	Негомогенность вентиляции	52	91,2	20	100	>0,05
	Воздушные ловушки	24	42,1	8	40	>0,05
Б)	Ателектаз / гиповентиляция	31	38,8	14	58,3	>0,05
	Дисковидные ателектазы	24	77,4	13	93	>0,05
	Пластинчатые ателектазы	2	6,5	0	0	>0,05
	Гиповентиляция	0	0	2	14,3	>0,05
	Субсегментарный ателектаз	13	42	3	21,4	>0,05

Продолжение таблицы 4.14

№	Патологические изменения	1 группа		2 группа		p
		абс	%	абс	%	
	Сегментарный ателектаз	1	3,2	0	0	>0,05
3)	Бронхоэктазы	1	1,3	3	12,5	<0,05
4)	Утолщение и деформация стенок бронхов	21	26,3	8	33,3	>0,05
5)	Эмфизема	33	41,3	16	66,7	<0,05
	Панлобулярная	9	27,3	8	50	>0,05
	Буллезная	11	33,3	7	43,8	>0,05
	Воздухосодержащие кисты	12	36,4	3	18,8	>0,05
	Последствия интерстициальной эмфиземы	9	27,3	5	31,3	>0,05
7)	Уменьшение объема доли легкого	31	38,8	8	33,3	>0,05

В таблице 4.15 представлены медиана балльной шкалы оценки структурных нарушений у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания. Согласно полученным данным общая сумма баллов была статистически значимо выше у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД, что отражает большее вовлечение легочных структур в патологический процесс. Среди структурных изменений балльная шкала оценки обструктивных нарушений и эмфизематозной перестройки легочной ткани статистически значимо преобладала у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД. Остальные нарушения не имели статистических различий между группами.

Таблица 4.15 – Распространенность структурных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания

Патологические изменения	Все	1 группа (N=85)	2 группа (N=25)	p
Фиброзные изменения	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 2]	1,5 [0 ; 2]	>0,05
Негомогенность вентиляции/ воздушная ловушка	3 [0 ; 4]	2 [0 ; 4]	4,5 [3 ; 6]	<0,001
Ателектаз / гиповентиляция	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 1]	>0,05
Бронхоэктазы	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	>0,05
Утолщение и деформация стенок bronхов	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	>0,05
Эмфизема	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 2]	<0,05
Уменьшение объема доли легкого	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	>0,05
Общая сумма	6 [3 ; 8]	5 [3 ; 7]	7 [4 ; 12]	< 0,01

У детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД была установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между признаком негомогенной вентиляции / «воздушной ловушкой» и ГВ ($r= 0,54$, $p<0,05$) и связь высокой силы между этими показателями и массой тела при рождении ($r= 0,76$, $p<0,05$). Также у детей 2 группы выявлена умеренная прямая корреляционная связь общей балльной оценки выявленных патологических нарушений и массы тела при рождении ($r= 0,5$, $p<0,05$).

4.10 Оценка функционального состояния детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от степени тяжести заболевания

Импульсная осциллометрия была доступна у 46 детей 1 группы (51%) и 10 детей 2 группы (31,3%). Вне зависимости от степени тяжести заболевания пациенты с БЛД в анамнезе демонстрировали повышение F_{res} и ЧЗР5-20Hz, а

также снижение показателей X 5 Hz. Дети 2 группы также имели повышение Z 5 Hz с тенденцией к повышению R 5 Hz, что в сочетании с вышеописанными изменениями отражает обструктивные нарушения дыхательных путей на уровне периферических отделов в группе детей. Статистически значимых различий по показателям ИОМ между группами выявлено не было (таблица 4.16.)

Таблица 4.16 – Показатели импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа (n=46)	2 группа (n=10)	p
Fres	< 15 Гц	21,5 [17,9; 23,9]	21,7 [19,9; 23,9]	>0,05
Z 5 Hz	< 144%	111,0 [89,2; 135,1]	134,5 [102,1; 159,1]	>0,05
R 5 Hz	< 137%	101,7 [86,3; 130,5]	124,0 [99,1; 147,2]	>0,05
R 20 Hz	< 135%	94,6 [82,5; 113,2]	89,6 [82,2; 103,9]	>0,05
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	< 0,08кПа/л/с	0,24 [0,15; 0,35]	0,31 [0,21; 0,41]	>0,05
X 5 Hz	< 150%	147,7 [107,9; 194,5]	179,9 [141,7; 236,9]	>0,05
Положительная проба с бронхолитиком	-	22(47,8%)	6 (60%)	>0,05

Спирометрия проведена 35 детям 1 группы (39%) и 10 детям 2 группы (31%). Результаты обследования показали, что дети со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД в анамнезе имели обструктивные нарушения со снижением показателей ОФВ1, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75. В то время, как дети с легкой степенью БЛД имели отклонения только по 2 показателям (снижение МОС25, МОС50).

Статистически значимые различия между групп отмечались по показателям – ИТ, ПОС, МОС75 ($p < 0,05$). Треть пациентов 1 группы и половина детей 2 группы имели положительную бронходилатационную пробу (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Показатели спирометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа (n=35)	2 группа (n=10)	p
ЖЕЛ	79,3-112,6	95,5 [90,1 ; 104,4]	85,3 [82,3; 105,3]	>0,05
ФЖЕЛ	78,1-113,3	100,5 [92,2; 105,0]	91,3 [86,0; 111,3]	>0,05
ОФВ1	78,1-113,6	92,3 [82,0; 101,0]	76,3 [56,7; 93,8]	>0,05
Индекс Тиффно	78 – 95,1	93,6 [80,6; 102,5]	83,3 [78,6; 87,7]	<0,05
ПОС	72,0-117,0	98,6 [85,0; 105,2]	71,4 [65,4; 92,9]	<0,05
МОС 25	71,7 -117,2	47,0 [33,0; 64,9]	33,3 [29,6; 48,3]	>0,05
МОС 50	71,5 -117,3	58,2 [47,6; 78,0]	44,0 [27,5; 69,7]	>0,05
МОС 75	61,2 -123,6	85,5 [64,9; 93,0]	52,7[32,9; 67,8]	<0,05
Положительная проба с бронхолитиком	-	13 (37%)	5 (50%)	>0,05

У детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД при оценке корреляционной взаимосвязи функциональных нарушений и перинатальных данных установлена отрицательная связь показателя ОФВ1 и продолжительности ИВЛ ($r = - 0,80$, $p < 0,05$), и фиброзными нарушениями ($r = - 0,64$, $p < 0,05$). Также отрицательная связь была выявлена между ПОС и продолжительностью ИВЛ ($r = - 0,80$, $p < 0,05$), продолжительностью использования жестких параметров ИВЛ ($r = - 0,73$, $p < 0,05$) и суммой баллов нарушений – бронхит / деформирующий бронхит ($r = - 0,64$, $p < 0,05$). МОС 50% и МОС75% имели отрицательную связь с балльной оценкой фиброзных изменений ($r = - 0,69$, $p < 0,05$), МОС 75% и сумма баллов

уменьшения доли легкого ($r = -0,64$, $p < 0,05$). Дети с легкой степенью тяжести БЛД имели сходную отрицательную связь между показателями МОС25% и МОС50% и обструктивными нарушениями ($r = -0,45$, $p < 0,05$) и общей суммой баллов ($r < -0,44$ и $r = -0,51$, $p < 0,05$). Бодиплетизмография проведена 31 пациентом 1 группы (34,4%) и 7 пациентам 2 группы (22%). БС в обеих группах было легко повышено, однако, по степени тяжести заболевания статистически не различалось. Остальные показатели бодиплетизмографии находились в пределах нормальных значений (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа (n=31)	2 группа (n=7)	p
БС	< 140	162,5 [120,5; 205,8]	152,3 [131,2; 241,5]	>0,05
ВГО	< 140	110,4 [98,0; 125,0]	111,9 [80,7; 135,0]	>0,05
ООЛ	< 140	129,4 [103,5; 169,4]	110,2 [102,2; 169,1]	>0,05
ОЕЛ	< 125	105,1 [92,6; 112,9]	109,7 [90,7; 110,3]	>0,05
ООЛ/ОЕЛ	< 140	126,1 [100,8; 150,1]	115,7 [101,6; 142,1]	>0,05

Показатель БС у детей с легкой степенью тяжести БЛД положительно коррелировал с общей суммой баллов компьютерно-томографического исследования ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Показатели ДСЛ у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД были легко снижены и статистически значимо различались по сравнению с детьми

легкой степени тяжести, что свидетельствует о более тяжелом повреждении респираторного отдела легких (таблица 4.19)

Таблица 4.19 – Показатели диффузионной способности легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от степени тяжести заболевания, Me [QL; QU]

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=7	p
ДСЛ	77,0 [69,0; 89,0]	62,0 [55,0; 72,0]	p=0,03

4.11 Оценка факторов риска развития среднетяжелой и тяжелой степени тяжести бронхолегочной дисплазии

В таблице 4.20 – 4.22 представлена оценка факторов риска более тяжелого течения БЛД на основании изучения отягощенного материнского анамнеза, патологического течения ante – и перинатального периода.

Таблица 4.20 – Оценка факторов риска формирования среднетяжелого и тяжелого течения бронхолегочной дисплазии

Фактор риска	ОШ [95% ДИ]	p
Соматический анамнез матери		
Курение	0,86 [0,3 – 2,5]	p > 0,05
Патология ЖКТ	0,6 [0,15 – 2,3]	p > 0,05
ЛОР патология	0,6 [0,15 – 2,3]	p > 0,05
Эндокринная патология	0,86 [0,14 – 4,6]	p > 0,05
Патология почек	2,2 [0,5-9,5]	p > 0,05
Бронхиальная астма	-	

Продолжение таблицы 4.20

Фактор риска	ОШ [95% ДИ]	p
Гипертоническая болезнь	0,17 [0,04-0,8]	p < 0,05
Акушерско-гинекологический анамнез		
Медаборт	1,2 [0,4-3,5]	p > 0,05
Выкидыш	0,7 [0,3-1,9]	p > 0,05
Гинекологические заболевания (миома матки, киста, воспалительные заболевания)	1,9 [0,4-9,4]	p > 0,05
Бесплодие	0,3 [0,06-1,73]	p > 0,05
Внематочная беременность	0,3 [0,02-5,73]	p > 0,05
Замершая беременность	1,1 [0,1-10,8]	p > 0,05
Преждевременные роды в анамнезе	2,2 [0,3-19,7]	p > 0,05
Течение беременности		
Угроза прерывания беременности	0,86 [0,35 - 2,1]	p > 0,05
ОРВИ	0,2 [0,06-0,51]	p < 0,05
Гестоз	3,04 [0,37-25,1]	p > 0,05
Хронический пиелонефрит в стадии обострения	0,45 [0,07-2,86]	p > 0,05
Гепатит В	0,31 [0,02-5,1]	p > 0,05
Анемия	0,97 [0,39-2,4]	p > 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность	-	p > 0,05
Наличие урогенитальной инфекции	1,16 [0,47-2,9]	p > 0,05

Таблица 4.21 – Оценка интранатальных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии среднетяжелого и тяжелого течения

Патологическое течение родов	ОШ [95% ДИ]	p
Осложненное течение беременности	0,62 [0,24-1,6]	p > 0,05
Кесарево сечение	1,1 [0,41-2,7]	p > 0,05

Продолжение таблицы 4.21

Патологическое течение родов	ОШ [95% ДИ]	p
Преждевременное излитие ОПВ	1,6 [0,56 - 4,7]	p > 0,05
Отслойка плаценты	0,4 [0,16 – 1,19]	p > 0,05
Предлежание плаценты	0,4 [0,05 – 2,9]	p > 0,05
Маловодие	-	
Многоводие	-	
Обвитие пуповины вокруг шеи	2,6 [0,3 – 22,5]	p > 0,05
Кровотечение	0,8 [0,14 – 4,6]	p > 0,05

Таблица 4.22 – Оценка перинатальных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии среднетяжелого и тяжелого течения

Факторы риска	ОШ [95% ДИ]	P
ГВ – 29-31 нед (3ст)	0,36 [0,16 – 0,82]	p < 0,05
ГВ - 28 нед и менее (4ст)	1,16 [0,5 – 2,7]	p > 0,05
ЭНМТ < 1000г	0,97 [0,38 – 2,5]	p > 0,05
ОНМТ < 1500г	0,4 [0,2 – 1,0]	p > 0,05
ИВЛ	0,68 [0,14 – 3,4]	p > 0,05
Реинтубации	0,09 [0,02 – 0,44]	p < 0,05
Сепсис	0,08 [0,008 – 0,73]	p < 0,05
ОАП	1,2 [0,4 – 3,9]	p > 0,05
Наличие патогенной микрофлоры из трахеобронхиального дерева	0,32 [0,13 – 0,79]	p < 0,05
СГКС	0,54 [0,24 – 1,2]	p > 0,05
Повторный курс СГКС	0,09 [0,02 – 0,5]	p < 0,05

Таким образом, оценка материнского анамнеза, особенностей течения ante-, intra- и перинатального периодов выявил следующие факторы риска формирования более тяжелого течения БЛД:

- наличие ГБ у матери
- перенесенные ОРВИ на любом сроке беременности
- ГВ – 29-31 неделя
- поздний сепсис
- высеv патогенной микрофлоры из трахеобронхиального дерева
- реинтубации
- необходимость в повторном курсе терапии СГКС

ГЛАВА 5. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В АНАМНЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ

На 3 этапе дети были разделены на 2 группы в зависимости от возраста на момент исследования ввиду различий в терапевтических подходах выхаживания недоношенных в периоде новорожденности. В 1 группу вошли 87 детей дошкольного и младшего школьного возраста от 5 – 11 лет, родившихся в эпоху сурфактантопрофилактики и щадящих респираторных режимов. 2 группу составили 35 детей (28,7%) старшего школьного возраста от 12 до 18 лет, родившихся в досурфактантную эпоху и воздействия жестких параметров вентиляции в терапии РДС.

На момент проведения обследования возраст детей 1 группы составил – Ме – 7 лет [6 ; 9], 2 группы – Ме – 13 лет [12 ; 16]. Соотношение мальчиков и девочек в 1 группе было сопоставимо (45 (51,7%) / 42 (48,3%)), во 2 группе преобладали мальчики (n=22 (62,9%)/ 13(37,1%), $p<0,05$).

Проведена сравнительная оценка перинатального периода, клинического течения и структурно – функциональных нарушений у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от возраста.

5.1 Особенности периода новорожденности у детей и подростков с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания

Изучение перинатального периода показало, что ГВ новорожденных, а также показатели длины и масса тела при рождении различались среди групп и были статистически значимо ниже у детей младшего школьного возраста (таблица 5.1.)

Таблица 5.1 – Срок гестации и весо-ростовые показатели у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания, Me [QL; QU]

Показатели	1 группа	2 группа	p
Гестационный возраст, недель	29,0 [27,0 ; 30,0]	31,0 [29,0 ; 32,0]	<0,001
Масса тела при рождении, грамм	1270,0 [970,0 ; 1610,0]	1600,0 [1340,0 ; 2050,0]	<0,001
Длина тела при рождении, см	38,0 [35,0 ; 42,0]	42,0 [38,0 ; 45,0]	<0,001

На рисунках 5.1 и 5.2. представлено распределение пациентов с БЛД в анамнезе по ГВ и массе тела при рождении. Как видно, среди детей 1 группы, статистически значимо преобладали глубоконедоношенные с ГВ менее 28 недель и ЭНМТ при рождении менее 1000 грамм. Дети 2 группы статистически значимо чаще имели 2 степень недоношенности (29-32 недель) и НМТ при рождении (1500-2500г). Диагноз ЗВУР чаще устанавливался у детей 1 группы (n=4, 4,6%), чем у детей 2 группы (n=1, 2,9%), p<0,05

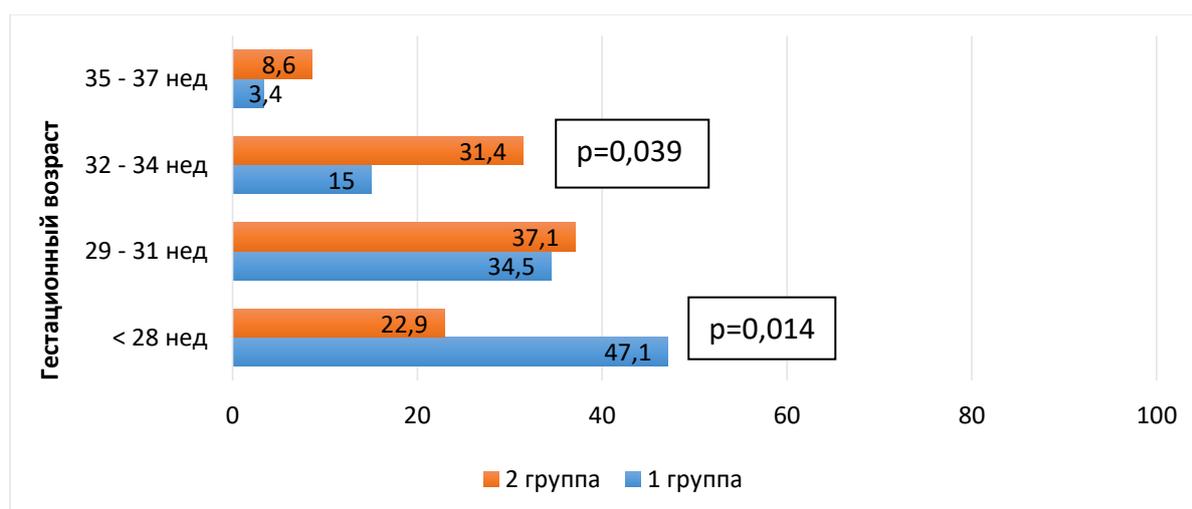


Рисунок 5.1 – Распределение пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе по гестационному возрасту в зависимости от методов выхаживания

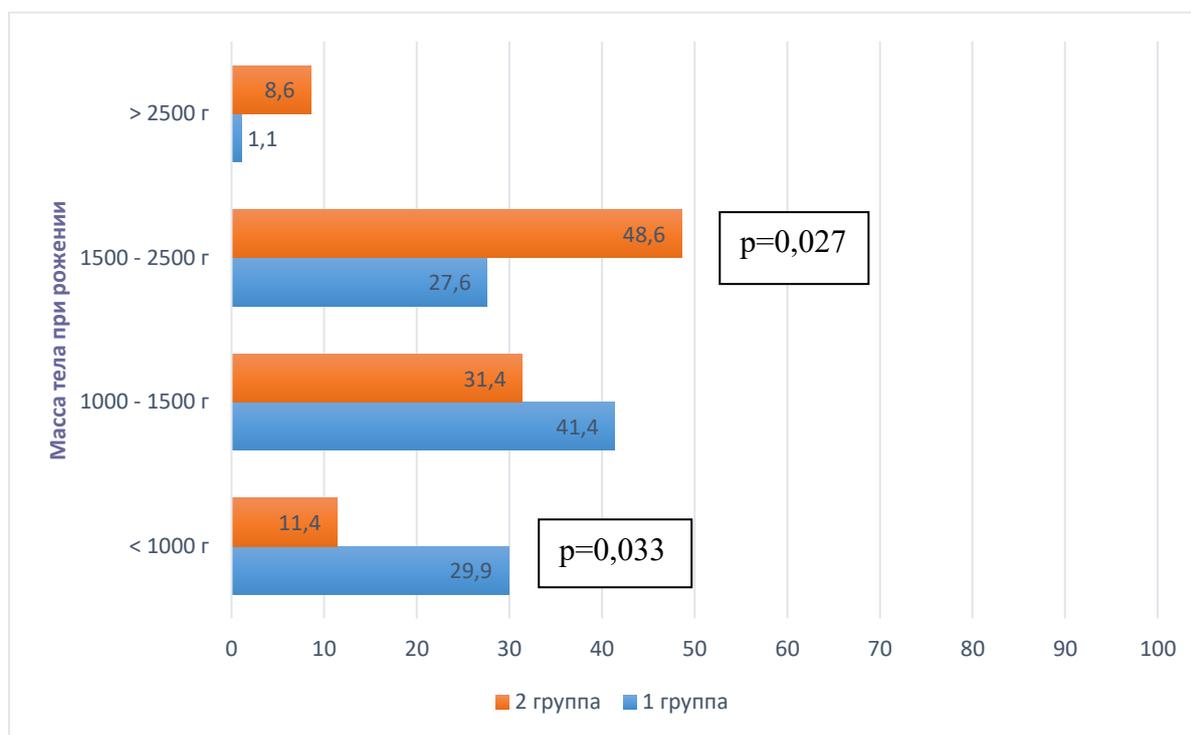


Рисунок 5.2 – Распределение пациентов с бронхолегочной дисплазией в анамнезе по массе тела при рождении в зависимости от методов выхаживания

Умеренная степень асфиксии определялась у большинства новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте после рождения в обеих группах. Тяжелая асфиксия, диагностированная на 1 минуте у пациентов обеих групп с частотой 14-15% к 5 минуте, на фоне проводимых мероприятий, претерпевает обратное развитие, статистически значимо в группе детей младшего возраста, с нарастанием числа новорожденных с оценкой по Апгар более 7 баллов у детей обеих групп (таблица 5.2.).

Таблица 5.2 – Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте у обследованных детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в технологии выхаживания

Шкала Апгар	1 группа N=85		p	2 группа N=35		p
	На 1 минуте	На 5 минуте		На 1 минуте	На 5 минуте	
1 – 3 Тяжелая асфиксия	13/ 15,3%	0	p<0,05	5/ 14,3%	1/ 2,9%	p>0,05
4 – 6 Умеренная асфиксия	56/ 65,9%	31/ 36,5%	p<0,001	24/ 68,6%	16/ 45,7%	p>0,05
Более 7	16/ 18,8%	54/ 63,5%	p<0,001	6/ 17,1%	18/ 51,4%	<0,01

Сурфактант, для профилактики РДС, статистически значимо чаще использовался у детей младшей группы (55 детей 1 группы (63,2%) и 10 детей 2 группы (28,6%), p<0,001).

Респираторная поддержка в режиме НСРАР использовалась у 9,2% детей 1 группы (n=8) и 5,7% детей (n=2) 2 группы, p>0,05. Большинство же пациентов с рождения находились на ИВЛ, длительность которой была сопоставима в обеих группах, в то время как, продолжительность общей респираторной терапии была статистически значимо выше у пациентов 1 группы, что, по – видимому, обусловлено, что дети 1 группы были более незрелыми (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Продолжительность респираторной поддержки в периоде новорожденности у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от различий в методах выхаживания, Me [QL; QU]

Респираторная поддержка	1 группа	2 группа	p
ИВЛ	12 дней [7 ; 20] (n=79)	10 дней [6 ; 17] (n=33)	>0,05
Общая кислородозависимость	48 дней [33 ; 60]	31 день [28 ; 53]	<0,01

Реинтубации, в связи с нарастанием ДН с одинаковой частотой использовалась в обеих группах (1 группа – 27 детей (34,2%), 2 группа – 10 детей (30,3%), $p=0,789$).

По степени тяжести дети обеих групп не различались, преобладали дети с легкой степенью тяжести заболевания (рисунок 5.3)

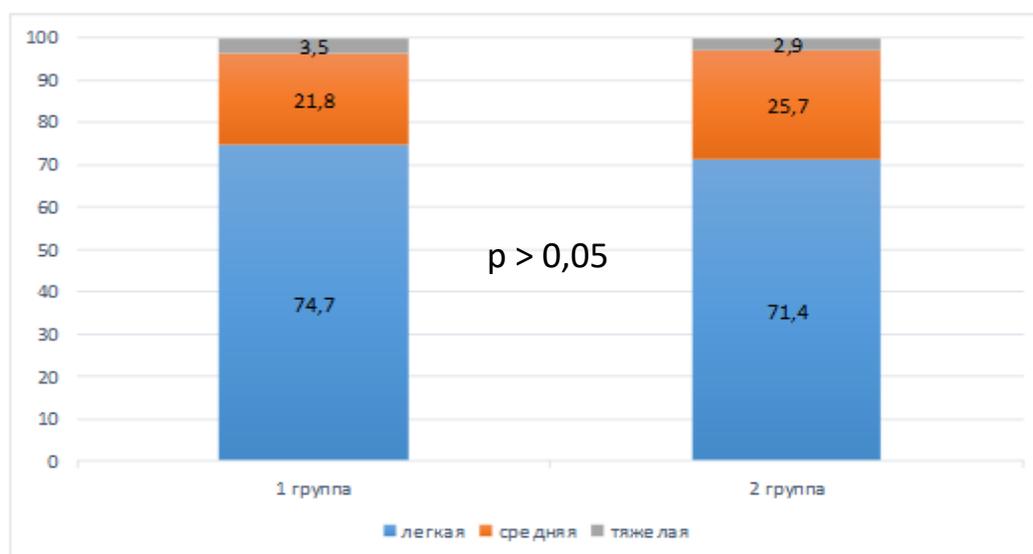


Рисунок 5.3 – Распределение пациентов по степени тяжести бронхолегочной дисплазии в зависимости от различий в методах выхаживания (%)

5.2 Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии в зависимости от методов выхаживания

Вне зависимости от возраста пациенты обеих групп имели сходное клиническое течение (рисунок 5.4). В первый год жизни синдром бронхиальной обструкции переносили 66% 1 группы и 71% 2 группы, преимущественно с частотой 1-2 раза в год. Дети старшего возраста чаще госпитализировались в связи с обострением заболевания (48,6% и 36,8%, соответственно), в том числе в ОРИТ (17,6% и 15,5%). До года диагноз внебольничной пневмонии диагностировали только у детей младшего возраста (15,5%). В первые 5 лет жизни дети обеих групп имели высокий процент заболеваемости обструктивными бронхитами, преимущественно с частотой 1-2 раза в год. Однако, треть детей старшего возраста, родившиеся в досурфактантную эру, переносили обострения до 3-4 раз в год, что в 2 раза чаще, чем дети младшего возраста. После 5 лет отмечалось постепенное снижение числа обострений в каждой группе, однако, после 10 лет дети младшего возраста сохраняли склонность к обструктивным эпизодам чаще, чем дети старшего возраста (таблица 5.4). Среди детей обеих групп процент детей, не имевших обострения за весь период наблюдения, был сопоставим и составил 11%. Статистически значимых различий по клиническому течению между группами выявлено не было.

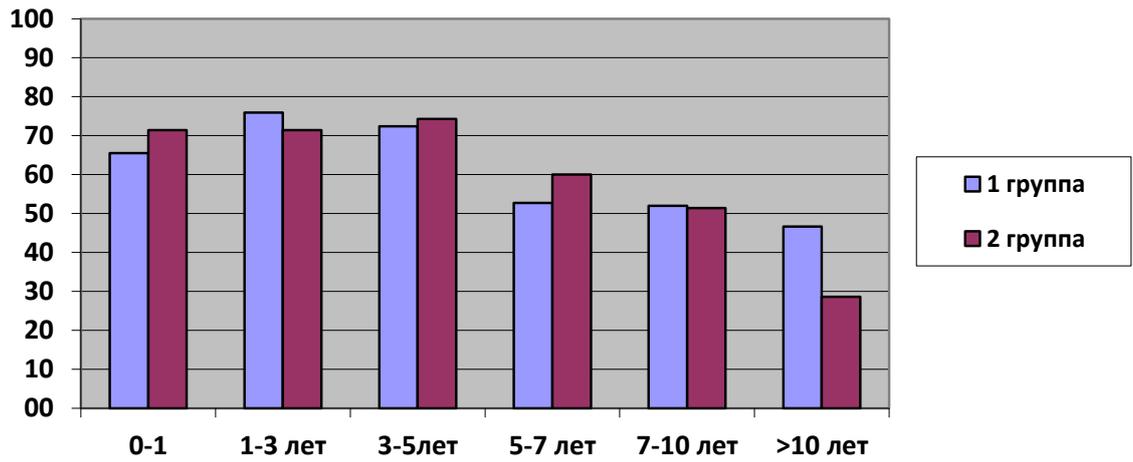


Рисунок 5.4 – Заболеваемость обструктивными бронхитами детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в разные возрастные периоды в зависимости от различий в методах выхаживания

Таблица 5.4 – Частота бронхообструктивного синдрома у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания

Периодизация детского возраста	Σ	Число обострений в год							
		0		1-2		3-4		> 5	
	1	2	1	2	1	2	1	2	
0-1 года	122	30 (34,5%)	10 (28,6%)	42 (48,3%)	16 (45,7%)	13 (14,9%)	9 (25,7%)	2 (2,3%)	0
1-3 года	122	21 (24,1%)	10 (28,6%)	51 (58,6%)	14 (40%)	14 (16,1%)	11 (31,4%)	1 (1,2%)	0
3-5 лет	122	24 (27,6%)	9 (25,7%)	46 (52,9%)	15 (42,9%)	15 (17,2%)	11 (31,4%)	2 (2,3%)	0
5-7 лет	109	35 (47,3%)	14 (40%)	32 (43,2%)	18 (51,4%)	6 (8,1%)	3 (8,6%)	1	0
7-10 лет	85	24 (48%)	17 (48,6%)	23 (46%)	18 (51,4%)	3 (6%)	0	0	0
10-17 лет	50	8 (53,4%)	25 (71,4%)	5 (33,3%)	10 (28,6%)	2 (13,3%)	0	0	0

5.3 Нарушения легочной структуры по данным высокоразрешающей компьютерной томографии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания

Анализ ВРКТ легких детей младшего и старшего школьного возраста показал, что структурные нарушения среди групп были сходны с преобладанием фиброзных изменений и признаков нарушения бронхиальной проходимости. У детей старшего возраста статистически значимо чаще выявлялся симптом «воздушные ловушки», а ателектазы различных субъединиц легкого и утолщение / деформация стенок бронхов наблюдались преимущественно у детей младшего возраста (таблица 5.5.) У 4% детей 1 группы (n=3) и 8,8% детей 2 группы (n=3) патологические нарушения не определялись, $p=0,317$.

Таблица 5.5 – Структурные нарушения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в методах выхаживания

№	Патологические изменения	1 группа N=76		2 группа N= 34		p
		абс	%	абс	%	
1)	Фиброзные изменения	53	72,6	25	80,6	>0,05
2)	Разновидности нарушений бронхиальной проходимости					
А)	Признаки повышения воздушности легочной ткани	53	72,6	24	77,4	>0,05
	Негомогенность вентиляции	50	94,3	22	91,7	>0,05
	Воздушные ловушки	17	32,1	15	62,5	<0,05
Б)	Ателектаз / гиповентиляция	39	53,4	6	19,4	<0,001
	Дисковидные ателектазы	31	79,5	6	100	>0,05
	Пластинчатые ателектазы	2	5,1	0	0	>0,05
	Гиповентиляция	2	5,1	0	0	>0,05
	Субсегментарный ателектаз	15	38,5	1	16,7	>0,05
	Сегментарный ателектаз	1	2,6	0	0	>0,05

Продолжение таблицы 5.5

№	Патологические изменения	1 группа N=76		2 группа N= 34		p
		абс	%	абс	%	
3)	Бронхоэктазы	3	4,1	1	3,2	>0,05
4)	Утолщение и деформация стенок бронхов	25	34,2	4	12,9	<0,05
5)	Эмфизема	31	42,5	18	58,1	>0,05
	Панлобулярная	12	38,7	5	27,8	>0,05
	Буллезная	11	35,5	7	38,9	>0,05
	Воздухосодержащие кисты	13	41,9	2	11,1	<0,05
	Последствия интерстициальной эмфиземы	6	19,4	8	44,4	>0,05
7)	Уменьшение объема доли легкого	26	35,6	13	41,9	>0,05

Общая сумма баллов, отражающая степень вовлеченности долей легкого в патологический процесс, была сопоставима в обеих группах. В старшем возрасте статистически значимо увеличивалась протяженность эмфизематозных изменений, уменьшались утолщение бронхиальной стенки и участки ателектазирования (таблица 5.6.).

Таблица 5.6 – Распространенность структурных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания, Me [QL; QU]

Патологические изменения	Все	1 группа	2 группа	p
Фиброзные изменения	1 [1 ; 2]	1 [0 ; 2]	1 [1 ; 2]	>0,05
Негомогенность вентиляции/ воздушная ловушка	3 [0 ; 4]	2 [0 ; 4]	4 [1 ; 5]	>0,05
Ателектаз / гиповентиляция	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 0]	>0,05
Бронхоэктазы	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	>0,05
Утолщение и деформация стенок бронхов	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 0]	<0,05
Эмфизема	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 2]	<0,05
Уменьшение объема доли легкого	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	>0,05
Общая сумма	6 [3 ; 8]	5,5 [3 ; 7]	6 [2 ; 11]	>0,05

5.4 Особенности функциональных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от методов выхаживания

Импульсная осциллометрия проведена 41 ребенку 1 группы (47,1%) и 15 детям 2 группы (42,9%). Дети дошкольного и младшего школьного возраста с БЛД в анамнезе показали статистически значимое повышение F_{res} и ЧЗР5 -20 Hz по

сравнению с больными старшей группы, а также легкое снижение параметров X 5 Hz, однако, по данному показателю достоверных различий не выявлено. Положительная бронходилатационная проба, отражающая гиперреактивность дыхательных путей была статистически значимо выше в 1 группе и составила 61% и 26,7%, $p < 0,05$ (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Показатели импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в методах выхаживания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа (n=41)	2 группа (n=15)	p
Fres	< 15 Гц	22,7 [20,4; 23,9]	16,7 [10,6; 19,3]	<0,0001
Z 5 Hz	< 144%	116,1 [99,6; 135,1]	102,1 [79,0; 171,3]	>0,05
R 5 Hz	< 137%	109,7 [95,6; 125,1]	94,4 [77,5; 163,2]	>0,05
R 20 Hz	< 135%	94,5 [86,1; 101,5]	86,0 [70,7; 116,3]	>0,05
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	< 0,08кПа/л/с	0,28 [0,21; 0,39]	0,13 [0,05; 0,17]	<0,001
X 5 Hz	< 150%	154,7 [129,3; 194,5]	141,7 [81,2; 203,5]	>0,05
Положительная проба с бронхолитиком	-	25 (61%)	4 (26,7%)	<0,05

Спирометрия проведена 29 детям 1 группы (33,3%) и 16 детям 2 группы (45,7%). Показатели спирометрии демонстрировали сходные нарушения у детей обеих групп со снижением показателей МОС25% и МОС 50% наиболее заметное в

группе детей младшего возраста, без статистически значимых различий. Вне зависимости от возраста дети обеих групп имели положительную пробу с бронхолитиком в 37,5-41,4% случаев (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Показатели спирометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в методах выхаживания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма (%)	1 группа (n=29)	2 группа (n=16)	p
ЖЕЛ	79,3-112,6	92,8 [84,5 ; 101,9]	99,0 [89,6; 107,6]	>0,05
ФЖЕЛ	78,1-113,3	100,5 [90,8; 105,0]	93,7 [89,4; 107,5]	>0,05
ОФВ1	78,1-113,6	92,3 [78,4; 99,4]	90,8 [75,7; 98,7]	>0,05
Индекс Тиффно	78 – 95,1	89,7 [80,6; 100,0]	90,7 [80,3; 101,2]	>0,05
ПОС	72,0-117,0	88,3 [77,2; 105,0]	95,9 [81,6; 107,2]	>0,05
МОС 25	71,7 -117,2	38,5 [32,0; 53,2]	50,0 [35,4; 80,1]	>0,05
МОС 50	71,5 -117,3	52,2 [37,2; 69,7]	69,3 [47,8; 84,5]	>0,05
МОС 75	61,2 -123,6	75,4 [52,0; 88,7]	75,7 [50,8; 95,6]	>0,05
Положительная проба с бронхолитиком	-	12 (41,4%)	6 (37,5%)	>0,05

Бодиплетизмография проведена 24 пациентам 1 группы (27,6%) и 14 пациентам 2 группы (40%). Результаты проведенного исследования показали, что

у детей с БЛД в анамнезе вне зависимости от возраста отмечалось отклонение от нормы лишь по одному показателю с повышением БС, без достоверных различий между группами (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в методах выхаживания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа (n=24)	2 группа (n=14)	p*
БС	< 140	154,1 [128,7; 218,6]	163,5 [120,5; 204,5]	>0,05
ВГО	< 140	112,0 [99,0; 128,1]	104,5 [90,3; 125,0]	>0,05
ООЛ	< 140	129,4 [103,4; 169,2]	116,0 [103,5; 172,0]	>0,05
ОЕЛ	< 125	106,0 [93,5; 113,9]	104,0 [91,6; 109,0]	>0,05
ООЛ/ОЕЛ	< 140	127,4 [101,6; 148,0]	117,5 [95,0; 147,2]	>0,05

Примечание: * p>0,05

Дети дошкольного и раннего школьного возраста показали статистически значимое снижение показателей ДСЛ, по сравнению, с детьми старшего возраста, у которых ДСЛ имела нормальные значения (таблица 5.10)

Таблица 5.10 – Показатели диффузионной способности легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе в зависимости от различий в методах выхаживания, Me [QL; QU]

Показатель	Норма	1 группа N=20	2 группа N=13	p
ДСЛ	81 – 140	71,8 [64,0; 79,2]	82,0 [77,0; 90,0]	<0,05

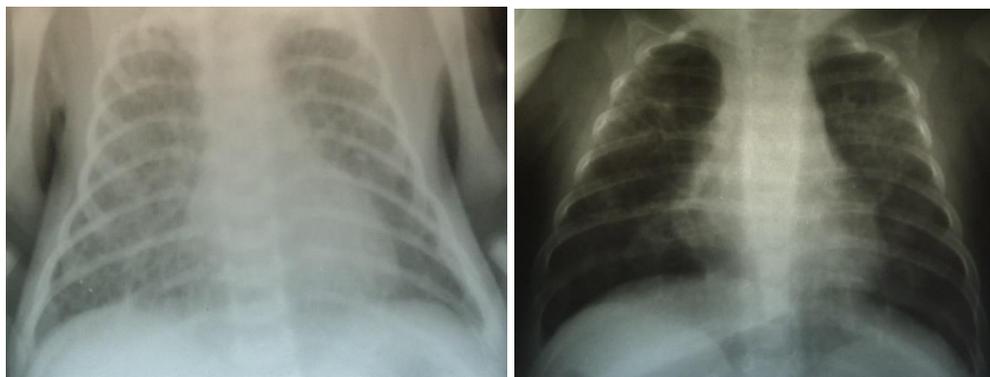
Примечание: *p<0,05

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай №1

Девочка З. 13 лет (6.02.2003) – БЛД легкой степени тяжести в анамнезе.

Недоношенная девочка З. от 25-летней матери, 3 беременности (1,2 - медаборт), протекавшей на фоне хронической никотиновой интоксикации, кольпита, угрозы прерывания на 22-23 нед. Роды I, преждевременные на 31 неделе, путем КС в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, ПИОВ, угрозы внутриутробной гипоксии плода. Масса тела при рождении - 1610г, длина – 44см, Апгар при рождении – 6/8 баллов. Сурфактант не введен. Респираторная поддержка с рождения в связи с развитием ДН на фоне РДС, ВЧИВЛ в течение 3 дней, далее ИВЛ с умеренными параметрами, с 12 суток жизни НСРАР – 3 дня. С 14 суток курс СГКС дексазоном в течение 7 дней. С 22суток жизни начата ингаляционная терапия – ипратропия бромид / фенотерол + беклометазон 200мкг/сут. Длительность кислородотерапии составила 1мес 10дней с формированием легкой степени БЛД. Выписана в возрасте 3 мес на ингаляционной терапии.



а

б

Рисунок 6.1 – Рентгенограмма грудной клетки в возрасте 1 суток и на момент выписки в возрасте 3 месяца

Примечание: а – снижение прозрачности легочных полей, явления интерстициального отека; б – деформация легочного рисунка, гиповентиляция в верхних долях обоих легких и нижних отделах правого легкого, повышение воздушности легочной ткани

После выписки наблюдалась пульмонологом КДЦ ЛОГБУЗ ДКБ, в течение первого года жизни отмечались низкие весовые прибавки, периодический кашель, одышка при физической нагрузке (кормление, двигательная активность), неоднократно при осмотре пульмонолога выслушивались крепитирующие хрипы в нижних долях обоих легких. До 4 лет переносила обострения заболевания на фоне респираторных инфекций до 4 раз в год, затяжного характера. До 5 лет получала базисную терапию ингаляционными кортикостероидами. После 5 лет наблюдалась нерегулярно, переносила респираторные заболевания с длительным кашлем, как правило, к врачу не обращались, лечились самостоятельно.

В возрасте 11 лет консультирована пульмонологом, на момент проведения обследования, жалоб девочка не предъявляла, аускультативно в легких хрипы не выслушивались. Состояла на «Д» - учете у окулиста – гиперметропия высокой степени обоих глаз, амблиопия слева, анизометропия, и ортопеда с нарушением осанки.

При КТ исследовании органов грудной клетки отмечалось неравномерность вентиляции легочной ткани с участками ее вздутия, проявления панлобулярной эмфиземы, воздухосодержащая киста в S6 правого легкого, вздутие перибронховаскулярного интерстиция, как последствия интерстициальной эмфиземы. уменьшение объема верхней доли правого легкого и нижних долей с обеих сторон, фиброзные изменения тяжистого характера со сближением бронхососудистого пучка.

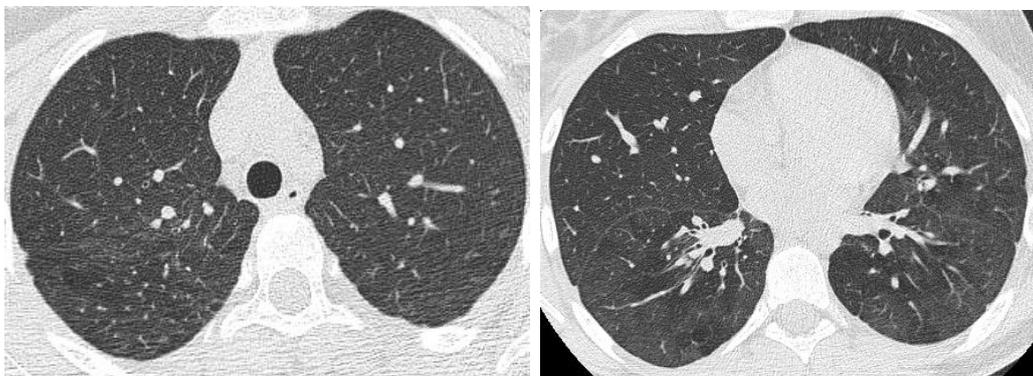


Рисунок 6.2 – Компьютерно-томографическая картина легочных нарушений у девочки 3. с легкой степенью тяжести бронхолегочной дисплазии в анамнезе (описание в тексте)

Обструктивный тип вентиляционных нарушений отмечался при КИФВД. По данным спирометрии определялись значительные нарушения бронхиальной проходимости со снижением показателей ОФВ1, МОС25, МОС50, МОС75, без динамики после ингаляции бронхолитика. Повышенные значения показателей БС, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ значимо снижались после сальбутамола, однако, не достигая нормальных значений, отражая стойкие полностью необратимые функциональные нарушения.

Таблица 6.1 – Комплексное исследование функции внешнего дыхания у девочки З. в возрасте 11 лет

Показатель	Исходно	После бронхолитикика
ЖЕЛ	92,0%	96,5%
ФЖЕЛ	91,0%	95%
ОФВ1	65,0%	69%
Индекс Тиффно	72,4%	73,4%
ПОС	69,0%	69,3%
МОС 25	21,7%	20,2%
МОС 50	27,8%	27,9%
МОС 75	39,8%	43,6%
БС	241,1%	184,8%
ВГО	119%	103,1%
ООЛ	170,8%	160%
ОЕЛ	109,1%	108,2%
ООЛ/ОЕЛ	225,9%	151,7%
ДСЛ	63,5%	

По данным ИОМ - легкие нарушения проходимости дыхательных путей на фоне увеличения эластического сопротивления легких, не полностью обратимые

после сальбутамола. Положительная бронхолитическая проба с сальбутамолом (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Показатели импульсной осциллометрии у девочки 3. в 11 лет

Показатель	Исходно	После бронхолитика
Fres	26,7	25,5
Z 5 Hz	155,2	130
R 5 Hz	146,0	124,2
R 20 Hz	137,6	110,2
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	0,35	0,34
X 5 Hz (%)	244,8	190

Клинический пример №2.

Девочка Б. (14.01.1998) 16 лет - БЛД средней степени тяжести в анамнезе.

Недоношенная девочка Б. от 32-летней женщины, 2 беременности, протекавшей на фоне аутоиммунной тромбоцитопении, плацентарной недостаточности. Антенатальная профилактика не проводилась. Роды 2, преждевременные на 29 неделе путем КС в связи с отслойкой нормально расположенной плаценты, длительный безводный промежуток – 48 часов. Масса тела при рождении - 1400г, длина – 38см, оценка по шкале Апгар на 1 минуте 3 балла, на 5 минуте – данных нет. Профилактика РДС сурфактантом не проводилась. С рождения по тяжести состояния находилась на ИВЛ с жесткими параметрами в течение суток, далее ИВЛ с умеренными параметрами до 9 суток жизни. Общая продолжительность респираторной поддержки составила - 1мес 24 дня с формированием БЛД средней степени тяжести. С 19 с.ж. получала курс СГКС (дексаметазон) до 1мес 7дней. С 42 дня подключена ингаляционная терапия – сальбутамолом до 3 мес 8 дней, беклометазон в дозировке 200мкг/сут. В возрасте 3,5 мес выписана на амбулаторное лечение на терапии беклометазон 200мкг/сут, продолжительность которой составила 3 года.



а

б

в

Рисунок 6.3 – Динамика рентгенограммы грудной клетки у девочки Б. в период формирования бронхолегочной дисплазии

Примечание: а – рентгенограмма грудной клетки в 1 сутки - диффузное снижение прозрачности легочных полей, воздушная бронхограмма; б – рентгенограмма грудной клетки на 10 сутки жизни - улучшение пневматизации легочных полей, явления интерстициального отека, ячеистая деформация легочной рисунка, повышение воздушности базальных отделов обоих легких; в – рентгенограмма грудной клетки в 3 мес - деформация легочного рисунка, повышение воздушности легочной ткани, гиповентиляция в верхних отделах с 2 сторон

До года девочка перенесла 4 обострения с клиникой обструктивного бронхита, дважды стационарное лечение в связи с развитием острой дыхательной недостаточности. Далее до 5 лет обострения заболевания 2 раза в год. В дошкольном возрасте состояла на учете у невролога - резидуальная энцефалопатия, дизартрия, окулиста – ослабление аккомодации, ЛОР – хронический аденоидит.

В возрасте 5 лет впервые проведено КТ - исследование органов грудной клетки - неравномерная пневматизация легочной ткани, выраженные перибронхиальные изменения в S3 справа, S4,5 слева, участки вздутия в S10 с 2 сторон, дистелектазы в S4,5 слева (рисунок 6.4).

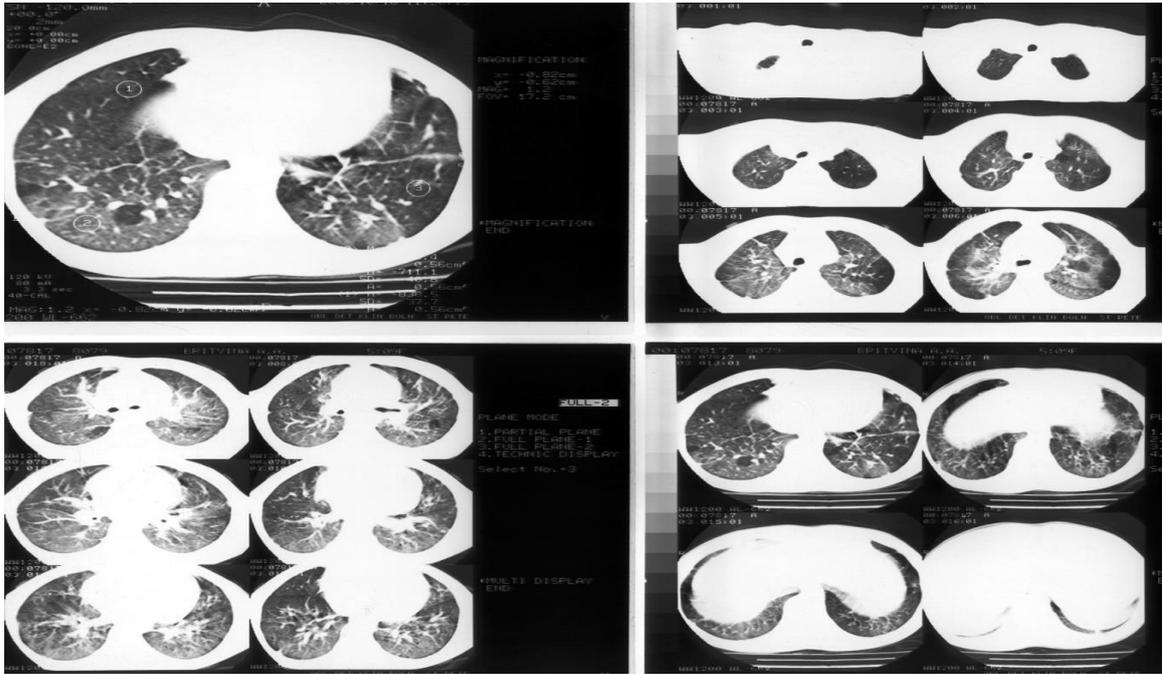


Рисунок 6.4 – Компьютерно-томографическая картина органов грудной клетки у девочки Б. в возрасте 5 лет (2003г)

С 5 до 10 лет обострения 1 раз в 2 года. С 10 лет обострений не было, переносила редкие ОРВИ с поражением верхних дыхательных путей. Наблюдалась неврологом с диагнозом – резидуальная энцефалопатия, церебрастенический синдром, окулистом – ангиопатия сетчатки.

В возрасте 16 лет на момент проведения обследования жалоб девочка не предъявляла. На учете у специалистов не состояла. Ограничений физической активности не отмечала. При объективном осмотре аускультативная картина не имела отклонений от нормы.

КТ органов грудной клетки в возрасте 16 лет – участки повышения воздушности легочной ткани, неравномерность вентиляции легочной ткани, воздушные ловушки в нижних долях обоих легких, плевродиафрагмальные спайки, фиброзные изменения с 2 сторон (рисунок 6.5).

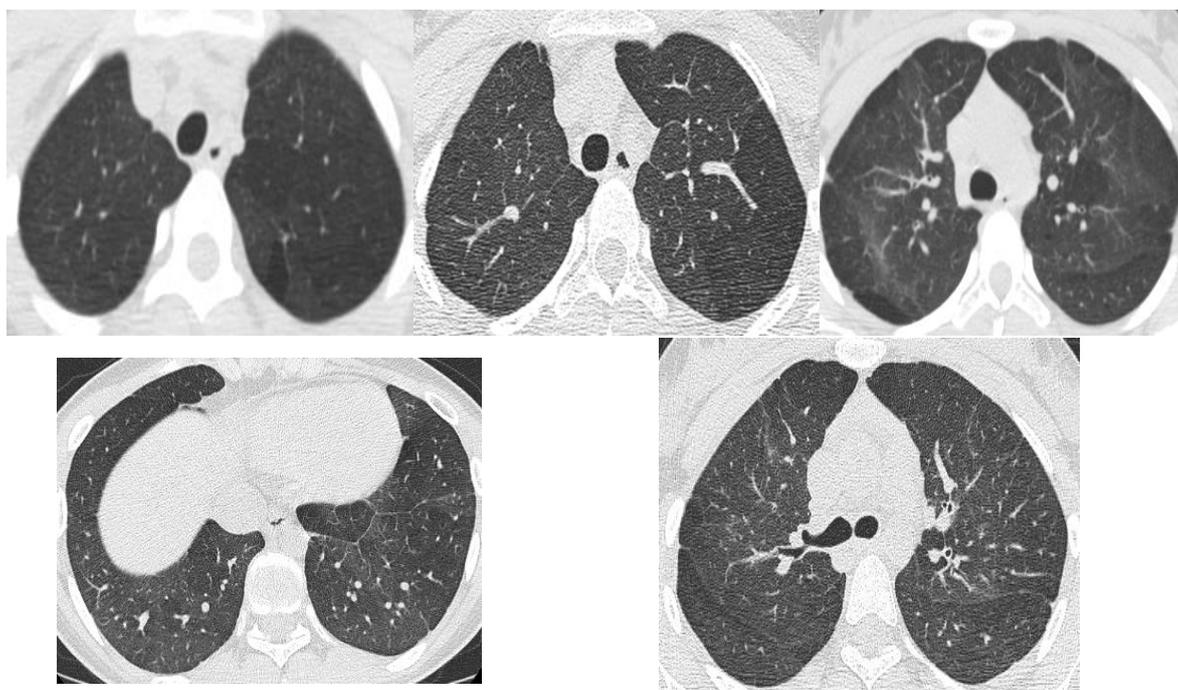


Рисунок 6.5 – Компьютерно-томографическая картина легких у девочки Б.
в возрасте 16 лет

При проведении КИФВД определялся обструктивный вариант изменений механики дыхания, положительная бронхолитическая проба (прирост по ОФВ1 - 18%). По сравнению с КИФВД, проведенное в возрасте 13 лет, отмечалась тенденция к нарастанию обструктивных нарушений на уровне периферических отделов бронхов с нарастанием гиперинфляции. Нарушение легочного газообмена без динамики с возрастом (таблица 6.3.)

Таблица 6.3 – Комплексное исследование функции внешнего дыхания у девочки Б.
в возрасте 13 и 16 лет

Показатель	6.10.2011 (13лет)	17.02.2014 (16 лет)
ЖЕЛ	66,0%	82,7%
ФЖЕЛ	86,0%	93,8%
ОФВ1	77,6%	76,4%
Индекс Тиффно	76,7%	69,2%
ПОС	65,5%	82%
МОС 25	49,7%	42,5%

Продолжение таблицы 6.3

Показатель	6.10.2011 (13лет)	17.02.2014 (16 лет)
МОС 50	49,0%	43,5%
МОС 75	57,1%	47,8%
БС	175,3%	152,3%
ВГО	150%	150,6%
ООЛ	233,4%	276,2%
ОЕЛ	107,1%	109,7%
ООЛ/ОЕЛ	225,9%	262%
ДСЛ	63,5%	62%

По данным ИОМ в возрасте 16 лет отмечаются легкие нарушения проходимости дыхательных путей на фоне увеличения эластического сопротивления легких, не полностью обратимые после сальбутамола. Положительная бронхолитическая проба с сальбутамолом (таблица 6.4.)

Таблица 6.4 – Показатели импульсной осциллометрии у девочки Б. в 16 лет

Показатель	17.02.2014
Fres	19,1
Z 5 Hz	152,8
R 5 Hz	147,2
R 20 Hz	113,2
ЧЗ (R 5 - R 20 Hz)	0,13
X 5 Hz (%)	221,6

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бронхолегочная дисплазия описана более 50 лет назад, однако, по-прежнему, представляет серьезную терапевтическую проблему в неонатологической и педиатрической практике. Надежды на уменьшение частоты заболевания в связи с совершенствованием технологий выхаживания недоношенных не оправдались и БЛД продолжает оставаться самым частым хроническим заболеванием легких у новорожденных детей [55, 140, 190]. Согласно последним Федеральным клиническим рекомендациям диагноз БЛД правомерен до 2-летнего возраста, и в дальнейшем указывается лишь как факт, имеющий место в анамнезе (2016г). Учитывая рост числа детей, достигших совершеннолетия, остается открытым вопрос о влиянии данной патологии периода новорожденности на респираторное здоровье в старшем возрасте.

Целью нашей работы было определить исход БЛД у детей и подростков на основании изучения клинических и лучевых симптомов, а также состояния механической и газообменной функции легких. Для обследования были отобраны дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет с историей БЛД. Диагноз и степень тяжести БЛД устанавливались на основании критериев Федеральных клинических рекомендаций по БЛД (2016г). На 1 этапе исследования проведена оценка материнского анамнеза, особенностей течения ante-, intra- и перинатального периодов с целью выявления возможных факторов риска формирования БЛД, изучено клиническое течение, а также структурные и функциональные последствия у детей после БЛД. На 2 этапе проведена их сравнительная оценка в зависимости от степени тяжести заболевания. На 3 этапе изучены особенности формирования и течения болезни, ее последствия в зависимости от возраста обследованных детей, ввиду различий в терапевтических подходах выхаживания недоношенных в периоде новорожденности.

С целью выявления потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию БЛД, нами было изучено течение ante-, intra- и перинатального периодов. В нашем исследовании более 80% женщин обследованных детей имели

сопутствующую соматическую патологию и ОАГА. Соматическая патология была представлена преимущественно патологией почек и ЖКТ с преобладанием хронического пиелонефрита и хронического гастрита. Влияние патологии почек на преждевременные роды описаны в исследованиях зарубежных и отечественных авторов, однако, это касается преимущественно заболеваний в состоянии декомпенсации или обострении хронического процесса [25, 29, 118, 124, 202, 205]. Согласно результатам нашего исследования, большинство женщин с патологией почек имели компенсированное состояние, обострение хронического процесса во время беременности отмечено лишь у 4%.

Обсуждаются вопросы влияния БА у матери на риск формирования БЛД [97, 144, 242]. В отдельных публикациях указывается, что неконтролируемое течение заболевания, а также отсутствие антенатальной профилактики у беременных женщин с риском преждевременных родов, страдающих БА, предрасполагали к развитию БЛД, в других – наличие БА не влияло на исход беременности вне зависимости от степени тяжести болезни [19, 174, 186]. В нашем исследовании БА являлась самой редкой патологией среди обследованных женщин (8%), характеризовалась легким контролируемым течением и диагностировалась только среди матерей пациентов с легкой БЛД.

Возраст матери старше 35 лет рассматривается как фактор риска преждевременного родоразрешения, однако, в нашем исследовании среди матерей не было выявлено преобладание женщин этой возрастной группы [54].

ГБ у беременных женщин считается одним из важных предикторов формирования БЛД, способствуя нарушению легочного газообмена в результате дефектов сосудистого развития и процессов альвеоляризации [7, 38, 199, 236]. ГБ в нашем исследовании диагностировалась у 19,6% беременных женщин, предрасполагала к увеличению продолжительности респираторной терапии и являлась фактором риска формирования среднетяжелого/тяжелого течения БЛД (12,5% и 45,5%, $p=0,015$).

Отягощенное течение беременности имели более половины обследованных женщин. Угроза прерывания беременности на разных сроках, анемия, ОРВИ

преобладали среди других патологических состояний, обнаруженных у женщин. Перенесенные ОРВИ во время беременности предрасполагали к формированию БЛД с тяжелым и среднетяжелым течением. Выявленные патологические состояния, отягощающие течение беременности, описаны в предыдущих исследованиях, однако, рассматриваются как риск преждевременных родов, а не хронической легочной патологии [30, 45, 199].

Патологическое течение интранатального периода зафиксировано у 2/3 обследованных женщин. Самым частым осложнением беременности, согласно данным литературы, является ПИОВ, которое диагностируется от 8,2% до 15,3% при доношенной беременности, возрастая до 22,5% при недоношенной беременности [5, 45]. ПИОВ ассоциировано с риском внутриутробного инфицирования и развитием хориоамнионита, преждевременными родами и риском формирования хронической бронхолегочной патологии.

По данным большинства исследований, хориоамнионит, является фактором риска формирования БЛД, что обусловлено значительной воспалительной реакцией в результате инфицирования при ПИОВ или восходящем инфицировании через неповрежденные мембраны [81, 82, 145, 245]. Ключевая роль в развитии хориоамнионита принадлежит уреоплазме [128, 196]. В нашем исследовании урогенитальная инфекция определялась у трети обследованных женщин с преобладанием *Ureaplasma urealyticum*, чуть реже встречались *Gardnerella vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*. Статистических различий по частоте встречаемости урогенитальной инфекции среди женщин в зависимости от степени тяжести БЛД выявлено не было. Гистологически верифицированный хориоамнионит диагностировался у 16,1% обследованных женщин, причем в 2 раза чаще у матерей в группе детей с тяжелым и среднетяжелым течением БЛД.

Преждевременное излитие околоплодных вод в сочетании с внутриутробным инфицированием нередко способствует увеличению распространенности таких осложнений, как отслойка плаценты и родоразрешение путем КС [48, 200]. ПИОВ и отслойка нормально расположенной плаценты являлись самыми частыми осложнениями в ходе проведенного исследования. В группе детей со

среднетяжелой/тяжелой БЛД преобладали предлежание и отслойка нормально расположенной плаценты. Родоразрешение путем КС проведено в 43,4% случаев без различий по частоте в зависимости от степени тяжести БЛД. Частота КС среди матерей с преждевременными родами по данным литературы достигает 57% [48, 89]. Оперативное родоразрешение является предпочтительным в случае риска рождения недоношенного ребенка [179, 240]. Однако, считается, что данный метод не улучшает исход новорожденного, и связан с риском неблагоприятных последствий для матери [48, 172, 234].

Как известно, недоношенность является основополагающим фактором риска развития БЛД, степень недоношенности и дефицит массы тела при рождении коррелирует со степенью тяжести болезни [69, 85, 129]. ГВ обследованных новорожденных в нашем исследовании колебался от 25 до 36 недель (Me – 29 недель [27 – 31]) с преобладанием детей с ГВ менее 31 нед. Также, как и в предыдущих исследованиях, частота развития БЛД уменьшалась с увеличением ГВ новорожденных [107, 187, 232, 251]. В группе со среднетяжелой/тяжелой БЛД статистически значимо преобладали дети с 3 степенью недоношенности и ОНМТ. Глубоконедоношенные дети с ЭНМТ встречались практически с одинаковой частотой в группах среднетяжелой/тяжелой и легкой БЛД в анамнезе. Более низкие значения ГВ и массо-ростовых показателей статистически значимо демонстрировали дети младшей возрастной группы. Это обстоятельство объясняется выживанием более незрелых младенцев в последние годы, что связано с совершенствованием технологии выхаживания недоношенных новорожденных, в том числе, широким использованием сурфактантной терапии для профилактики РДС и изменением способов респираторной поддержки в пользу менее инвазивных методик.

Предрасположенность к формированию БЛД отмечено у недоношенных детей, родившихся с ЗВУР [143, 208, 221, 239]. Нарушение легочного развития, обусловленное недоношенностью в сочетании с ЗВУР, ухудшают созревание легочных структур, что делает невозможным осуществление адекватного газообмена [107]. ИВЛ и потребность в длительной респираторной поддержке у

недоношенных с ЗВУР могут способствовать формированию БЛД с тяжелым течением [3, 221]. Частота ЗВУР, согласно литературным данным составляет 17% среди новорожденных, увеличиваясь до 18,4% у недоношенных [4, 133]. В нашем исследовании ЗВУР диагностировалась у детей, сформировавших среднетяжелую/тяжелую степень БЛД, и составила 4%, статистически значимых различий в зависимости от возраста выявлено не было.

Установленным фактором риска развития БЛД является респираторная поддержка, режим, вид и продолжительность которой оказывает влияние на течение и степень тяжести заболевания [6, 23, 66, 85]. Механическая вентиляция легких, применяемая у недоношенных детей в 60-е годы приводила к тяжелым повреждениям незрелых легких, вследствие волномо- и баротравмы и выраженной воспалительной реакции, в то время как более современные респираторные методики (НСРАР) оказывали менее агрессивное влияние с уменьшением числа тяжелых форм болезни [23, 55, 190]. В нашем исследовании респираторная поддержка проводилась у всех обследованных, преимущественно с использованием ИВЛ. Длительность ИВЛ, в том числе с использованием жестких параметров, а также общая продолжительность кислородотерапии преобладала у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД. Частота реинтубаций, в связи с нарастанием ДН, колебалась от 1 до 3 и встречалась у 33% обследованных детей. Реинтубации статистически значимо преобладали у детей среднетяжелого/тяжелого течения, что согласуется с результатами предыдущих исследований о влиянии реинтубаций на риск развития БЛД, в том числе тяжелых форм и летального исхода [105, 170]. Однократные интубации достоверно преобладали при легкой степени БЛД, однако, имеющиеся литературные данные свидетельствуют об отсутствии влияния однократных интубаций на риск развития БЛД [100].

Вне зависимости от возраста исследуемых групп детей, большинство из них с рождения находились на ИВЛ, длительность которой была сопоставима у детей младшего и старшего возраста. В периоде новорожденности щадящая респираторная поддержка в режиме НСРАР чаще использовалась у детей с легкой

степенью БЛД, а также в группе детей младшего школьного возраста, что согласуется с данными литературы [55, 65]. Продолжительность общей респираторной терапии была статистически значимо выше у пациентов из группы младшего возраста, поскольку в данной группе преобладали глубоконедоношенные дети, требующие более длительной дотации кислорода, в связи с крайней незрелостью.

Колонизация респираторного тракта патогенной микрофлорой недоношенных новорожденных в постнатальном периоде способствует усилению воспаления и повышению гиперреактивности бронхов с увеличением потребности в респираторной поддержке [63]. Патогенная микрофлора была выделена у трети обследованных, статистически значимо в группе детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД с преимущественным высевом грамотрицательных бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*). Персистирование воспаления вследствие колонизации патогенной микрофлорой в 52% случаев приводило к развитию пневмонии. Пневмония чаще регистрировалась в группе детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД, способствовала увеличению продолжительности кислородотерапии и являлась фактором риска формирования тяжелого течения болезни.

Диагноз позднего сепсиса установлен у 4% обследованных детей с БЛД. Сепсис статистически значимо чаще развивался у детей, сформировавших среднетяжелую/тяжелую степень БЛД (12,5% и 1,1%, $p < 0,05$). В большинстве ранее выполненных исследованиях, наличие сепсиса предрасполагало к более тяжелому течению болезни [82, 145, 230]. Системное воспаление, вызванное сепсисом, оксидантный стресс, способствует повреждению легких, угнетению синтеза сурфактанта и нарушению процессов альвеоляризации, что усугубляет течение заболевания, предрасполагая к формированию тяжелых форм [138].

Предрасположенность к развитию БЛД отмечена среди недоношенных новорожденных с функционирующим ОАП, в связи с повышением нагрузки на малый круг кровообращения и увеличением продолжительности пребывания ребенка на ИВЛ [49, 98, 254]. По данным литературы частота ОАП колеблется от 55 до 66% среди новорожденных менее 1500г [31, 58, 115]. Большинство

проведенных на сегодняшний день исследований отметили отсутствие влияние медикаментозной и хирургической коррекции ОАП на формирование БЛД [61, 112, 195]. В ходе нашего исследования ОАП по данным ультразвукового исследования диагностировано у 17 недоношенных, сформировавших впоследствии БЛД (48,6% среди сердечно-сосудистой патологии). Оперативное закрытие ОАП в более чем 1,5 раза чаще выполнялось у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью заболевания ($p > 0,05$), в то время как, медикаментозное закрытие ОАП проводилось только у детей с легкой степенью БЛД.

Согласно литературным данным, терапия СКГС у вентилированных недоношенных новорожденных способствует снижению потребности в ИВЛ с жесткими параметрами и последующей экстубацией вследствие подавления воспалительной реакции, с другой стороны, эта терапия связана с риском грозных побочных явлений [95]. СКГС терапия проводилась 51 ребенку, причем несколько чаще у детей, сформировавших среднетяжелую/тяжелую БЛД. Терапия способствовала снижению степени кислородозависимости, однако, необходимость в повторном курсе статистически значимо чаще отмечалась у детей с более тяжелым течением болезни (8,8% и 41,2%, соответственно, $p < 0,05$) и являлась фактором риска для формирования среднетяжелой/тяжелой БЛД ($p < 0,05$).

Сопутствующая патология была диагностирована у всех обследованных детей в периоде новорожденности вне зависимости от степени тяжести БЛД. Как и в ранее проведенных исследованиях, основными нарушениями у недоношенных новорожденных являлась патология ЦНС гипоксически-ишемического генеза и патология глаз в виде ретинопатии [33, 84]. В первые годы жизни ребенка неврологическая патология периода новорожденности приводит к нарушению психомоторного и речевого развития, когнитивных функций, а также патологии рефракции и глазодвигательным нарушениям при патологии глаз [7, 77, 179]. С возрастом соматический статус ребенка улучшался, однако, лидирующими нарушениями у детей с БЛД являются сохраняющиеся неврологические и зрительные расстройства от минимальных до тяжелых, в ряде случаев приводя к инвалидизации ребенка [88, 137, 189, 250, 251]. Среди обследованных детей,

неврологическая патология характеризовалась преобладанием резидуальной энцефалопатии у детей с БЛД в анамнезе различной степени тяжести, что соответствует литературным данным [188]. Последствия в виде ДЦП, эпилепсии, нарушения когнитивных функций в 2 раза чаще встречались у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД при отсутствии статистически значимых различий ($p > 0,05$). На момент исследования тяжелых осложнений со стороны органов зрения среди обследованных выявлено не было, дети имели различные глазодвигательные нарушения и патологию рефракции с статистически значимым преобладанием косоглазия у детей среднетяжелой/тяжелой БЛД. Распространенность другой сопутствующей патологии у детей с историей БЛД не отличалась от данных в популяции [22, 154, 244].

Большинство исследований, изучавших клинические симптомы у детей разного возраста после БЛД, подчеркивают тенденцию к клиническому улучшению и постепенному уменьшению частоты или полному исчезновению обструктивных эпизодов даже при наличии рентгенологических и вентиляционных нарушений [209, 219, 223]. В ходе нашего исследования повторные обострения фиксировались у большинства детей в первые годы жизни ребенка, начиная с первого года жизни до 5-летнего возраста, дети со среднетяжелой/тяжелой степенью болезни болели статистически значимо чаще. После 5-летнего возраста независимо от степени тяжести заболевания число и частота эпизодов бронхиальной обструкции снижалась. Однако, несмотря на благоприятное клиническое течение у большинства пациентов, в 34% случаев рецидивы бронхиальной обструкции сохранялись в старшем школьном и подростковом возрасте. Дети и подростки с тяжелой и среднетяжелой БЛД в анамнезе в 2 раза чаще по сравнению с легкой формой продолжали переносить обструктивные эпизоды в старшем возрасте.

Подобная клиническая картина отмечена среди детей как в группе младшего, так и старшего школьного возраста. Независимо от различий в терапевтических подходах выхаживания недоношенных новорожденных, дети обеих групп демонстрировали высокий процент обструктивных эпизодов в первые 5 лет жизни

с постепенным уменьшением их числа с возрастом. Вероятно, склонность к бронхиальной обструкции у обследованных детей обусловлена персистирующим воспалением в бронхах.

Несмотря, на сохранение эпизодов бронхиальной обструкции, 97% пациентов не имели постоянных респираторных жалоб и стойких аускультативных изменений в легких. Данные о частоте хронических респираторных симптомов у детей и подростков после БЛД противоречивы [12, 57, 66, 120]. В наблюдении Northway W., респираторные симптомы имели 25% из 26 обследованных подростков с БЛД в среднем возрасте 18,3лет [147]. De Kleine, не обнаружил респираторных симптомов у большинства пациентов с БЛД в возрасте 8 и 18 лет [157]. Большинство исследований, изучавших клиническое течение болезни, отмечали уменьшение респираторных проблем у детей с БЛД с возрастом, однако, частота респираторных симптомов в этой группе пациентов оставалась достоверно выше, чем у их сверстников, родившихся недоношенными с сопоставимым ГВ, но не имевших БЛД [178, 191, 224].

Бронхиальная астма нередко диагностируется у детей с БЛД, частота которой по данным различных источников составляет от 0 до 50% [16, 26, 191, 248]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что наличие БЛД повышает риск развития БА, и в среднем составляет 26%, что, связывают с анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы в детском возрасте и персистирующим воспалением [16]. По данным нашего обследования, диагноз БА легкой степени, согласно критериям GINA, был установлен у 5% детей, имевших легкое течение БЛД в анамнезе.

В опубликованных исследованиях с использованием КТ органов грудной клетки, выполненных на небольших группах детей и подростков доказано наличие персистирующих нарушений архитектоники легочной ткани у большинства детей и подростков после БЛД (80-100%) [46, 73, 122, 123, 185, 211]. Как и в нашей работе, в этих исследованиях частыми КТ находками были внесегментарные и сегментарные фиброзные тяжи, которые считаются следствием ателектатических изменений в остром периоде БЛД [73, 185]. В 37,5% случаев (n=39) данные

изменения приводили к уменьшению объема преимущественно нижних долей легких, что не было отмечено в других исследованиях. Результатом нарушения бронхиальной проходимости также принято считать участки спадения легочной ткани в виде коллапса и гиповентиляции. У 43% обследованных пациентов с БЛД в анамнезе описывались дисковидные, пластинчатые, сегментарные и субсегментарные ателектазы. Изменения чаще отмечались у детей среднетяжелой и тяжелой степени заболевания, и статистически значимо чаще выявлялись у детей младшего возраста. С возрастом отмечалось статистически значимое уменьшение распространенности этих изменений, что вероятно, связано с уменьшением воспалительных изменений в бронхах.

Другими признаками, частота которых в различных исследованиях колебалась от 12 до 100%, были неравномерность пневматизации легочной ткани и симптом «воздушной ловушки» [73, 122, 211]. Эти признаки обычно связываются с нарушениями бронхиальной проходимости, вследствие стойкого поражения мелких дыхательных путей, что соответствует представлениям о наличии хронического констриктивного бронхиолита, описанного при морфологических исследованиях у детей с БЛД в досурфактантную эру [237]. В нашем исследовании, негетогенность вентиляции отмечалась чаще, чем симптом «воздушной ловушки» и была выявлена у большинства детей независимо от степени тяжести БЛД и различий в методах выхаживания новорожденных. Неравномерность пневматизации, так же может быть признаком гипоплазии легкого, сохраняющейся симплификации альвеол и сосудистого недоразвития, типичных для детей с БЛД, родившихся в постсурфактантную эру. Выявление положительной корреляции между признаком негетогенной вентиляции / «воздушной ловушкой», гестационным возрастом и массой тела при рождении в нашем исследовании скорее свидетельствует в пользу поражения мелких дыхательных путей.

Эмфизема была частой находкой при обследовании молодых взрослых, перенесших тяжелую форму болезни [46, 101]. В работах, посвященных классической БЛД отмечалось, что более тяжелые обструктивные нарушения имели место у пациентов, рожденных более зрелыми и с большим весом [101]. В

нашем исследовании эмфизема выявлялась у половины обследованных детей, причем статистически значимо чаще в группе со среднетяжелой и тяжелой формой болезни. Впервые были продемонстрированы варианты эмфизематозных изменений в легких, имеющие различное происхождение у детей старшего возраста после БЛД. В ранее проведенном отечественном исследовании эмфизематозная перестройка легочной ткани была диагностирована у 83% детей с тяжелой БЛД первых 2 лет жизни (буллезная - 53%, центрилобулярная - 27%, парасептальная - 24%, панлобулярная - 17%) [8]. В ходе нашего исследования среднетяжелая/тяжелая степень БЛД предрасполагала к более распространенным эмфизематозным изменениям с преобладанием более тяжелых форм – панлобулярной и буллезной эмфиземы. Воздухосодержащие кисты, как последствия перенесенных пневматоцеле, обычно диагностировались у дошкольников и младших школьников с легкой степенью БЛД и имели тенденцию к обратному развитию к подростковому возрасту ($p < 0,05$). Вздутие перибронховаскулярного интерстиция, как следствие интерстициальной эмфиземы в неонатальном периоде, обнаруженное у наших пациентов, ранее не было описано в литературе у детей и взрослых, перенесших БЛД. Этот симптом определялся у трети пациентов независимо от степени тяжести БЛД и в 2 раза чаще диагностировался у детей старшей возрастной группы, что, вероятно, обусловлено особенностями методов выхаживания новорожденных того времени, использованием более жестких параметров вентиляции, и грубым повреждением легочных структур. В качестве возможных причин формирования эмфиземы после БЛД рассматриваются недоразвитие легочных структур, деструкция альвеол, перерастяжение дистальных отделов легких, вследствие перибронхиального фиброза [216]. Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между перинатальными данными и тяжестью эмфиземы, что согласуется с данными большинства предыдущих исследований. Среднетяжелая/тяжелая степень БЛД, а также пациенты старшей возрастной группы имели более распространенные и тяжелые формы эмфиземы, что скорее

свидетельствует в пользу механического повреждения легочных структур в качестве основной причины формирования эмфиземы [134, 147].

Изменения бронхиального дерева в виде утолщения стенок бронхов и перибронхиального фиброза у детей и взрослых с БЛД в анамнезе описаны в единичных работах [8, 239]. В нашем исследовании эти изменения обнаруживались у трети детей с одинаковой частотой вне зависимости от первоначальной степени тяжести заболевания. Поражение бронхиальной стенки преобладали у детей младшего возраста с уменьшением выраженности нарушений в процессе роста ребенка. Эти находки могут свидетельствовать о наличии текущего воспаления в дыхательных путях с последующим стиханием воспалительного процесса и формированием перибронхиального фиброза в результате альтерации в ранний постнатальный период.

Бронхоэктазы являлись редким симптомом, как и в других исследованиях. В нашей работе частота их составила 4% с преобладанием у детей со среднетяжелой/тяжелой степенью БЛД [46, 122, 239]. Статистических различий в выявлении бронхоэктазов в зависимости от возраста детей не было выявлено. Этиология данного феномена до настоящего времени остается неизвестной, вероятно, у детей с БЛД патогенетической основой является персистирующее воспаление слизистой дыхательной путей с дальнейшей деструкцией бронхиальной стенки.

Разработанная нами балльная оценка структурных легочных нарушений на основе шкалы, предложенной Акландом, показала, более распространенные нарушения у детей, перенесших среднетяжелую и тяжелую БЛД [185]. Нарушения бронхиальной проходимости, в виде негомогенности вентиляции и «воздушной ловушки», а также признаки эмфиземы статистически значимо преобладали у детей с изначально более тяжелым повреждением в неонатальном периоде. Это согласуется с результатами Wong P., полученными при обследовании молодых взрослых с историей среднетяжелой и тяжелой БЛД [101]. У обследованных детей с возрастом отмечалось уменьшение выраженности коллапса, гиповентиляций в сочетании с уменьшением утолщением стенок бронхов, что предполагает стихание

воспалительных изменений бронхиального дерева в процессе роста ребенка. У старшей возрастной группы отмечено нарастание эмфизематозных нарушений, что является результатом деструктивных процессов в легочной ткани и диссонанса роста легочных структур.

Согласно ограниченному числу исследований, обструктивный тип вентиляционных нарушений выявляется у старших детей и подростков, родившихся недоношенными с и без БЛД в раннем возрасте, и характеризуется снижением ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, повышением ООЛ и БС [49, 60, 94, 134, 147]. У большинства пациентов эти показатели соответствуют нормальным значениям, но статистически значимо отличаются от значений показателей здоровых доношенных сверстников. В работе Е.Б. Павлиновой с соав. функциональное исследование методами спирометрии и бодиплетизмографии у 38 детей с БЛД и у 58 детей с РДСН в анамнезе, показало, что несмотря на отсутствие респираторных симптомов, обструктивные нарушения со снижением показателя ОФВ₁, повышением ООЛ и БС обнаружены у большинства детей с БЛД и менее чем у половины детей с РДСН в анамнезе [27, 32]. В нашем исследовании у детей с БЛД большинство показателей спирометрии соответствовали нормальным значениям, однако, независимо от тяжести заболевания и возраста на момент проведения обследования, скоростные показатели МОС 25%, МОС 50% были сниженными, по сравнению с нормой, что свидетельствовало о нарушении бронхиальной проходимости легкой степени. У детей с историей среднетяжелой / тяжелой болезни отмечены более выраженные нарушения в виде снижения не только показателей МОС 25%, МОС 50%, но и показателей ОФВ₁ и МОС75%, что демонстрировало более значительные обструктивные нарушения. Нарушения бронхиальной проходимости у детей старшего возраста и подростков с БЛД в раннем детстве могут быть связаны с текущим воспалением в дыхательной системе или свидетельствовать о перибронхиальном склерозе в результате повреждения бронхов в ранний постнатальный период.

В последние десятилетия метод ИОМ активно используется для диагностики, оценки уровня обструктивных нарушений и изменения эластических свойств

легочных структур у детей дошкольного возраста, а также пациентов, имеющих трудности в выполнении сложных дыхательных маневров. Метод использовался в немногочисленных исследованиях у детей с историей БЛД, результаты этих работ подтверждают наличие признаков нарушения бронхиальной проходимости у большинства обследованных пациентов [111, 161, 168, 191, 217]. В ходе нашей работы у детей диагностированы периферические нарушения бронхиальной проходимости на фоне снижения эластического сопротивления легких, неоднородность вентиляции (повышение ЧЗ R5-20 и X5). Среднетяжелое/тяжелое течение БЛД, предрасполагало к выраженным функциональным нарушениям. С возрастом отмечалось улучшение проходимости дыхательных путей на уровне периферических отделов, с статистически значимым снижением значения ЧЗ R5-20, и повышением X5, хотя полной нормализации не наблюдалось. Положительная функциональная динамика, по-видимому, обусловлена уменьшением воспалительных изменений и ростом легкого.

Частота гиперреактивности дыхательных путей у детей старшего возраста с БЛД в анамнезе описана в широких пределах от 23 до 72% [147, 192, 197]. Систематический обзор и мета-анализ 18 исследований показал повышение частоты бронхиальной гиперреактивности среди детей и взрослых, родившихся преждевременно, с преобладанием этого симптома в группе БЛД, по сравнению с недоношенными сверстниками [99]. В нашем исследовании положительная реакция на бронходилататоры методами ИОМ и спирометрии отмечена у 52% и 40% соответственно. У детей с более тяжелым течением болезни в раннем возрасте реакция на бронходилататоры встречалась несколько чаще, по сравнению с легкой формой болезни, что, обусловлено изначально более тяжелым повреждением респираторного тракта. Дети младшего возраста демонстрировали высокую частоту гиперреактивности методом ИОМ (61%), которая уменьшалась более чем в 2 раза у детей подросткового возраста (27%), в то время как по данным спирометрии частота положительной бронхолитической пробы различалась незначительно (41% и 38%, соответственно). Выявленные различия демонстрируют высокую чувствительность данного метода исследования по

сравнению со спирометрией, что в сочетании с простотой выполнения имеет преимущество при оценке функции внешнего дыхания у детей с БЛД.

Наличие гиперреактивности дыхательных путей в сочетании с клиникой бронхообструктивного синдрома способствуют гипердиагностике БА в группе недоношенных детей и детей с БЛД в анамнезе [16, 248]. По данным различных исследований частота БА у детей с БЛД колеблется от 0 до 51,6% [16, 26, 191, 248], демонстрируя отсутствие предрасположенности к атопии в этой группе пациентов [147]. В работе, выполненной на 1104 пациентах с БЛД в Москве с использованием критериев диагностики PRACTAL, БА была диагностирована у 7% пациентов с БЛД в анамнезе, что не отличается от распространенности БА в детской популяции [16]. Частота БА в нашем исследовании составила 5%. Природа гиперреактивности бронхов у детей после БЛД до конца не установлена. Предполагается влияние генетических факторов, последствий ремоделирования дыхательных путей вследствие альтерации в младенческом периоде или как результат нарушения развития легких [102, 135].

Считается, что нарушение альвеолярного и сосудистого развития, лежащее в основе БЛД, в сочетании с повреждением в результате длительной респираторной поддержки, способствуют нарушению диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и изменению показателя ДСЛ [51, 247]. Проведенные немногочисленные исследования демонстрируют противоречивые результаты [91, 182, 210]. В ряде публикаций отмечена нормализация нарушений ДСЛ с возрастом, в других - снижение ДСЛ у детей старшего возраста и взрослых, родившихся недоношенными с БЛД, независящее от степени тяжести болезни в младенческом возрасте [208, 247]. Нарушение альвеолярного развития, фиброзные изменения вследствие реанимационных мероприятий в периоде новорожденности, снижение площади поверхности газообмена и увеличение воздушного пространства у пациентов, перенесших БЛД предрасполагают к нарушению ДСЛ в старшем возрасте [244].

Значения ДСЛ, полученные в ходе нашего исследования имели пограничные значения у детей с легкой степенью БЛД, отчетливое снижение показателя,

свидетельствующее о значимом нарушении газообменной функции легких, отмечалось у детей со среднетяжелой/тяжелой БЛД в анамнезе. Сходные результаты были получены в наблюдении J.S. Landry, где снижение ДСЛ отмечено только среди пациентов с историей БЛД средней и тяжелой степени тяжести, причем более выраженные нарушения диагностировались у пациентов с изначально более тяжелым повреждением [153]. Дети младшего возраста в нашем исследовании имели достоверно низкие значения показателя ДСЛ с тенденцией к нормализации в группе детей подросткового возраста, что, по-видимому, связано с догоняющим ростом легкого [76].

Негомогенность вентиляции легочной ткани, эмфизема, перибронхиальный и тяжистый фиброз, начальные признаки стойких нарушений бронхиальной проходимости при КИФВД, обнаруженные в нашем и других исследованиях, изучающих структурные и вентиляционные последствия БЛД, являются признаками, характерными для ХОБЛ у взрослых. ХОБЛ - это тяжелое, угрожающее жизни заболевание, одна из самых частых причин инвалидизации взрослого населения во всем мире, этиология и факторы риска которой до конца не изучены. Возможность формирования ХОБЛ в молодом возрасте у пациентов с историей БЛД обсуждается в исследованиях, изучающих последствия недоношенности и БЛД у детей. Для уточнения связи между БЛД и ХОБЛ у взрослых необходимы дальнейшие исследования. Изменения легочной структуры у большинства детей, не только с тяжелой и среднетяжелой, но и с легкой степенью БЛД в анамнезе, в сочетании со снижением показателей ФВД подтверждает необходимость активного выявления этих нарушений и длительного медицинского наблюдения пациентов с историей БЛД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования с использованием современных методов функциональной и лучевой диагностики продемонстрировали длительное персистирование структурных изменений в легких, нарушений вентиляционной и газообменной функции у детей после БЛД на фоне относительно благоприятного клинического течения в старшем детском и подростковом возрасте. Негомогенность вентиляции легочной ткани, эмфизема, перибронхиальный и тяжистый фиброз, начальные признаки стойких нарушений бронхиальной проходимости при КИФВД, обнаруженные у обследованных детей независимо от степени тяжести заболевания, могут быть факторами риска раннего формирования и более тяжелого течения хронической обструктивной болезни у взрослых, переживших БЛД в раннем детстве.

На основании полученных данных нами был предложен алгоритм диагностики и динамического наблюдения детей, перенесших БЛД, после снятия диагноза в возрасте 2 лет и до совершеннолетия (рисунок 7.1)

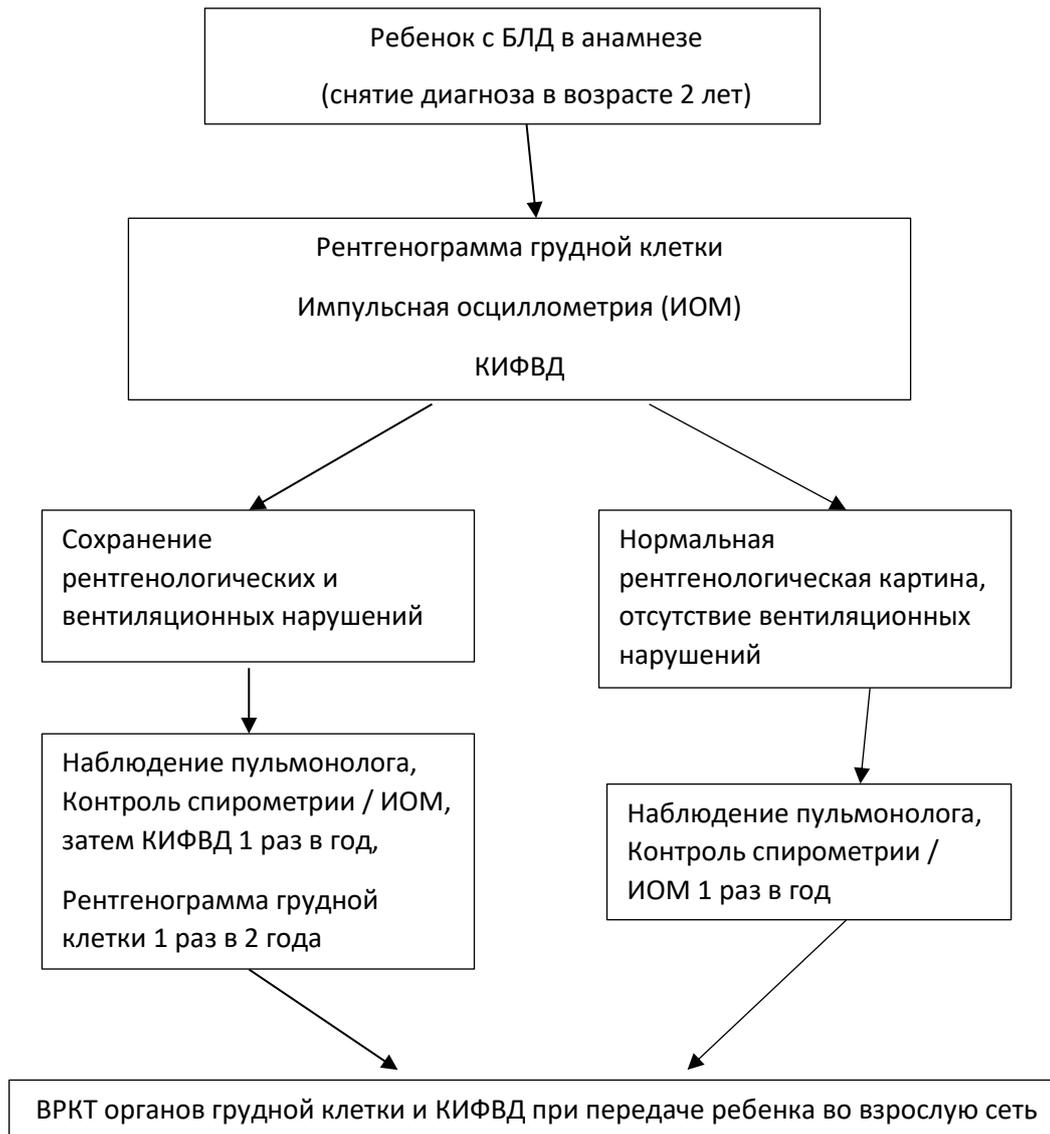


Рисунок 7.1 – Алгоритм диагностического обследования детей после бронхолегочной дисплазии

Все дети, перенесшие БЛД, независимо от степени тяжести заболевания, клинического течения и наличия респираторных симптомов, подлежат диспансерному наблюдению врача пульмонолога вплоть до совершеннолетия с контролем функции внешнего дыхания и рентгенологической картины. Диагностика последствий БЛД и длительное медицинское наблюдение пациентов позволит проводить своевременную профилактику и лечение нарушений респираторного здоровья в детской и взрослой популяции.

ВЫВОДЫ

1. Большинство детей с БЛД в анамнезе (97%) не имели хронических респираторных симптомов. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в раннем возрасте имели тенденцию к снижению и сохранялись у 34% после 10 лет, у детей после тяжелой и среднетяжелой болезни эпизоды обструкции отмечались в 2 раза чаще, чем при легкой форме БЛД ($p > 0,05$). Существенных отличий в клинических проявлениях у детей с различиями в методах выхаживания выявлено не было.

2. Перинатальными факторами, предрасполагающими к формированию тяжелого течения БЛД, являлись: со стороны матери - гипертоническая болезнь, перенесенные ОРВИ во время беременности; со стороны ребенка - гестационный возраст – 29-31 неделя, развитие позднего сепсиса, реинтубации, повторные курсы терапии СГКС и высеv патогенной микрофлоры из трахеобронхиального дерева.

3. Структурные нарушения в легких по данным ВРКТ сохранялись у 94,5% детей, перенесших БЛД: локальный фиброз, обструктивные нарушения (неоднородность вентиляции/воздушная ловушка), эмфизема и ателектазы, более выраженные при среднетяжелой и тяжелой степени БЛД. У детей младшего возраста преобладали утолщение и деформация бронхиальной стенки, у старших более распространенными были эмфизематозные изменения.

4. Результаты исследования КИФВД у детей и подростков после БЛД демонстрировали тенденцию к снижению МОС 25%, 50% и повышению бронхиального сопротивления. Дети со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД в анамнезе имели более низкие значения показателя индекса Тиффно, ПОС, МОС75% ($p < 0,05$). Не было различий показателей КИФВД у детей младшего и старшего возраста.

5. При импульсной осциллометрии дети с БЛД в анамнезе независимо от степени тяжести демонстрировали нарушения бронхиальной проходимости на уровне периферических дыхательных путей, более выраженные в младшей группе.

У 40% детей подтверждена бронхиальная гиперреактивность, у детей младшего возраста этот симптом наблюдался чаще, чем в старшей группе (61% и 26,7 $p<0,05$).

6. Снижение ДСЛ отмечалось при среднетяжелой/тяжелой БЛД в анамнезе, при легкой степени болезни показатели ДСЛ имели пограничные значения (77% и 62%, соответственно, $p<0,05$). Низкие показатели ДСЛ отмечались у детей младшего возраста, в старшей группе значения показателя соответствовали норме (71,8% и 82%, соответственно, $p<0,05$).

7. В периоде новорожденности соматическая патология диагностировалась у всех пациентов с БЛД, и сохранялась у 88,5% детей с историей БЛД в старшем возрасте. Вне зависимости от степени тяжести заболевания преобладающими нарушениями являлись поражение ЦНС и органов зрения, патология ЖКТ значимо чаще отмечалась у детей среднетяжелой/тяжелой степени БЛД ($p<0,05$).

8. Комплекс методик для диагностики последствий БЛД должен включать импульсную осциллометрию, для оценки состояния функции внешнего дыхания у детей раннего возраста и детей с нарушением когнитивных функций, с 6-7-летнего возраста возможно проведение КИФВД. Для выявления структурных изменений легочной ткани рекомендуется использование ВРКТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимы профилактические мероприятия, направленные на предупреждение преждевременных родов (санация хронических очагов инфекции, компенсация хронических заболеваний матери, борьба с табакокурением среди беременных и рожениц).

2. Все дети, перенесшие БЛД, подлежат диспансерному наблюдению врача пульмонолога вплоть до совершеннолетия. Для установления последствий заболевания и его влияния на дальнейшее респираторное здоровье, рекомендовано проведение комплексного исследования, включающее КИФВД и по показаниям ВРКТ легких.

3. В раннем возрасте оценка вентиляционной функции легких рекомендована методом импульсной осциллометрии, в старшем возрасте - проведение КИФВД. Наличие вентиляционных нарушений предусматривает наблюдение пульмонолога с ежегодным контролем показателей ИОМ, затем КИФВД. Проведение исследования в другие сроки оправдано в зависимости от респираторных жалоб, клинического течения заболевания, контроля терапии (если она проводится). При отсутствии вентиляционных нарушений контроль спирометрии / ИОС ежегодно.

4. В возрасте 2 лет, при снятии неонатального диагноза, рекомендовано проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки. В случае сохранения рентгенологических изменений рекомендован контроль рентгенограммы грудной клетки 1 раз в 2 года. Наличие респираторных симптомов, нарастание вентиляционных нарушений и отрицательная рентгенологическая динамика предполагает проведение КТ органов грудной клетки по достижении возраста, когда ребенок готов к сотрудничеству. На момент передачи ребенка во взрослую сеть рекомендуется проведение ВРКТ органов грудной клетки.

5. Врачи первичного звена (педиатры, терапевты), пульмонологи должны информировать родителей и самих пациентов о последствиях БЛД и факторах

риска прогрессирования легочных нарушений и мотивировать семьи на соблюдение здорового образа жизни.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выявленные в ходе проведенного исследования исходы БЛД у детей и подростков подчеркивают необходимость дальнейшего наблюдения и изучения взрослых, перенесших БЛД в раннем детстве, с целью определения клинического состояния, структурных и функциональных нарушений и совершенствования профилактических и терапевтических подходов.

В перспективе в связи с необходимостью лучевой диагностики легочных нарушений в детском и подростковом возрасте требуется разработка новых неинвазивных методов визуализации структурных нарушений в легких у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БА – бронхиальная астма
- БЛД – бронхолегочная дисплазия
- БС – бронхиальное сопротивление
- ВГО – внутригрудной объем
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГВ – гестационный возраст
- ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДСЛ – диффузионная способность легких
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИОМ – импульсная осциллометрия
- ИТ – индекс Тиффно
- КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания
- КС – кесарево сечение
- МОС25 - максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ
- МОС50 - максимальные объемные скорости выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ

МОС75 - максимальные объемные скорости выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
НМТ – низкая масса тела
ОАГА –отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОАП – открытый артериальный проток
ОЕЛ - общая емкость легких
ОНМТ – очень низкая масса тела
ООЛ - остаточный объем легких
ООЛ/ОЕЛ - остаточный объем легких / общая емкость легких
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПМК – пролапс митрального клапана
РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
РДС – респираторный дистресс-синдром
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СДВГ - синдром дефицита внимания и гиперактивности
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЯЗ12ПК – язвенная болезнь 12-перстной кишки
ЯНЭК – язвенно-некротический энтероколит
СМV – цитомегаловирусная инфекция
НСV – вирус гепатита С
НСРАР - положительное давление в дыхательных путях, подаваемое через назальную систему

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертония у беременных. Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2016. – 58с.
2. Белан, Э.Б. Бронхиальная астма и беременность / Э.Б. Белан, А.С. Кляусов // Лекарственный вестник. – 2014. – Т. 8, № 1 (53). – С. 8-17.
3. Блинецова, Е.А. Особенности течения перинатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №3. – С. 83-88.
4. Блинецова, Е.А. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы) / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, №4. – С. 13-18.
5. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: этиология, патогенез, диагностика, тактика ведения беременности и родов, профилактика. Учебно-методическое пособие / В.М. Болотских. - Санкт-Петербург: Н-Л., 2014. – 29 с.
6. Бронхолегочная дисплазия: от Норсвея до наших дней / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, И.В. Давыдова [и др.]; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – Москва: РУДН, 2016. – 384 с.
7. Виноградова, И.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - 6(1). – С. 20-25.
8. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. - 2010. – Т. 89, № 1. – С. 56-60.
9. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е.Б. Павлинова,

- И.А. Киршина, Г.А. Сахипова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. - № 11. – С. 28-32.
10. Возможности компьютерной томографии органов грудной клетки в определении характера поражения легких и степени тяжести бронхолегочной патологии у новорожденных и детей первого года жизни / И.Е. Колтунов, А.В. Горбунов, М.В. Дегтярева [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, №1-2. – С. 36-40.
11. Голобородько, М.М. Распространенность и факторы риска формирования болезней мелких бронхов у детей на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Голобородько Мария Михайловна. - СПб, 2009. – 20с.
12. Давыдова, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Давыдова Ирина Владимировна. – М., 2010. – 21с.
13. Имидж-диагностика бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, О.В. Кустова, Н.О. Зайцева [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, №4. – С. 36-45.
14. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносков, Л.Н. Винокуров [и др.] //Фундаментальные исследования. - 2003. - № 3 (1) - С. 121-125.
15. Клемент, Р.Ф. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет / Р.Ф. Клемент, Н.А. Зильбер // Пульмонология. – 1994. – №1. – С. 17-20.
16. Кравчук, Д.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. / Кравчук Дарья Андреевна. – М., 2018. – 21 с.
17. Купаев, В.И. Особенность течения бронхиальной астмы у женщин в гестационном периоде / В.И. Купаев // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, №5. – С. 360-362.

18. Лаврова, О.В. Бронхиальная астма и беременность / О.В. Лаврова, Ю.Р. Дымарская // Практическая пульмонология. – 2015. – №4. – С.2-9.
19. Лаврова, О.В. Особенности исходов беременности у пациентов, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести / О.В. Лаврова, Е.А. Шаповалова, Ю.Р. Дымарская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, №3. – С. 75-81.
20. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии / В.К. Кузнецова, Е.С. Аганезова, Н.Г. Яковлева [и др.]. – СПб, 2001. – 33с.
21. Овсянников, Д.Ю. Бронхиальная астма у детей / Д. Ю. Овсянников. - Москва: РУДН, 2019. - 211 с.
22. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Овсянников Дмитрий Юрьевич. - М., 2010. - 48 с.
23. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтяревой. – Москва, 2020. – 175 с.
24. Овсянников, Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований / Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 102-107.
25. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко, С.В. Новикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С.52-69.
26. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Д.Ю. Овсянников, Н.М. Агарков, А.А. Модестов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. – Т. 65, №4. – С. 101-107.
27. Павлинова, Е.Б. Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е.Б. Павлинова, Г.А. Сахипова // Медицина. – 2018. - № 3. – С. 107-124.

28. Павлинова, Е.Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ...докт.мед.наук: 14.01.08 / Павлинова Елена Борисовна. - М., 2012. - 47с.
29. Панченко, А.С. Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры / А.С. Панченко, И.Н. Гаймоленко, А.В. Игнатъева // Пульмонология. – 2015. – 25 (1). – С. 86-91.
30. Прогностические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев / П.В. Панов, Л.Д. Панова, Е.В. Ярукова [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – 3 (95). – С.45-53.
31. Прометной, Д.В. Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии / Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, И.И. Вороненко // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 142-150.
32. Результаты спирографии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е.Б. Павлинова, Г.А. Сахипова, И.А. Киршина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №4. – С. 250-251.
33. Респираторный дистресс-синдром и ретинопатия как доминирующие патологии среди недоношенных детей / М.Б. Кокенова, А.Т. Шалтынов, У.С. Джамединова [и др.] // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2017. - 4 (56). – С. 27-33.
34. Сиротина-Карпова, М.С. Диагностическое значение мультиспиральной компьютерной томографии в оценке исходов бронхолегочной дисплазии у детей / М.С. Сиротина-Карпова, С.В. Пичугина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. - №2. – С. 54-57.
35. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей / Е.С. Петряйкина, Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. - 2020. – Т. 99, №2. – С. 255-262.
36. Сравнительный анализ развития детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни в Приморском крае / С.Н. Бениова, Н.В. Руденко, М.Г. Шегеда [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 5 — С. 356.

37. Старевская, С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей. (факторы риска формирования и клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести течения заболевания): автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.43, 14.00.09 / Старевская Светлана Валерьевна. - Санкт-Петербург, 2001. - 21с.
38. Узунова, А.Н. Анализ причин неонатального риска и структура патологии у недоношенных детей Челябинска, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / А.Н. Узунова, Н.А. Онищенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – 64 (4). – С. 92-98.
39. Функциональная диагностика и клиническая респираторная физиология бронхолегочной дисплазии: от младенцев до взрослых: монография / Е.Г. Фурман, Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова [и др.]; под ред. Е.Г. Фурмана, Д.Ю. Овсянникова. – Москва – Пермь: Перм. нац. исслед. политехн. ун-т, 2020. – 167с.
40. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов / Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, №3. – С. 27-39.
41. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2016. – 450с.
42. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth / M. Jiang, M.M. Mishu, D. Lu [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 57, №6. – P. 814-818.
43. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma / V.E. Murphy, J.A. Namazy, H. Powell [et al.] // BJOG. - 2011. – Vol. 118, №11. – P. 1314-1323.
44. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period / A.T. Shennan, M.S. Dunn, A. Ohlsson [et al.] // Pediatrics. – 1988. – Vol. 82, №4. – P. 527-532.
45. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. Clinical management guidelines for obstetrician-

gynecologists. / ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics // *Obstet. Gynecol.* – 2012. - №113. – P.1308-1317.

46. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings / P. Wong, C. Murray, J. Louw [et al.] // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 55, №4. – P. 373-378.

47. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study / M. Vollsæter, H.H. Clemm, E. Satrell [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2015. – Vol. 12, №3. – P. 313-322.

48. Adverse pregnancy outcomes related to preterm cesarean delivery / T. Kino, Y. Yamamoto, Y. Saigusa [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – Vol. 234. – P. 89–91.

49. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era / L.W. Doyle, L. Irving, A. Haikerwal [et al.] // *Thorax.* - 2019. - Vol. 74, №12. – P. 1147-1153.

50. Albert, R.K. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias / R.K. Albert, J.L. Schuller // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol.189, № 10. – P. 1173-80.

51. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth / S.J. Simpson, K.M. Logie, C.A. O’Dea [et al.] // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72, №8. – P. 702-711.

52. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants / L.A. Morrow, B.D. Wagner, D.A. Ingram [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 196, №3. - P. 364-374.

53. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression / E. Villamor-Martinez, M. Álvarez-Fuente, A.M.T. Ghazi [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2, №11. – P. e1914611.

54. Astolfi, P. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender / P. Astolfi, L.A. Zonta // *Hum Reprod.* – 1999. – Vol.14, №11. – P. 2891-2894.

55. Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalari, N. Claure, I.R.S. Sosenko // *Semin. Neonatol.* – 2003. - Vol. 8, №1. – P. 63-71.
56. Baraldi, E. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome / E. Baraldi, S. Carraro, M. Filippone // *Early Hum Dev.* – 2009. – Vol. 85, №10. – P. S1–S3.
57. Baraldi, E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *N Engl J Med.* – 2007. - Vol. 357, № 19. – P.1946-1955.
58. Benitz, W.E. Patent ductus arteriosus in preterm infants / W.E. Benitz // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137, № 1. – P. e20153730.
59. Bhandari, A. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, H.B. Panitch // *Semin Perinatol.* – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 219-226.
60. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14 / L.W. Doyle, M.M. Cheung, G.W. Ford [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2001. - Vol. 84, №1. – P. 40–44.
61. Bose, C.L. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? / C.L. Bose, M. Laughon // *J Pediatr.* – 2006. – Vol. 148, № 6. – P. 713-714.
62. Bronchial hyper- responsiveness after preterm birth / H.H. Clemm, M. Engeseth, M. Vollsaeter [et al.] // *Paediatr Respir Rev.* – 2018. - Vol. 26. – P. 34-40.
63. Bronchial hyper-responsiveness in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis / S. Kotecha, H. Clemm, T. Halvorsen [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 29, №7. – P. 715-725.
64. Bronchopulmonary dysplasia / B. Thébaud, K.N. Goss, M. Laughon [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. – Vol. 5, №1. – P. 78.
65. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation / E. Bancalari, G.E. Abdenour, R. Feller [et al.] // *J Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 819-823.
66. Bronchopulmonary dysplasia: a review / Z. Ali, P. Schmidt, J. Dodd [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. - Vol. 288, № 2. – P.325–333.
67. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review / S. Pérez Tarazona, P. Solano Galán, E. Bartoll Alguacil [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2018. – Vol. 46, №1. – P. 87-98.

68. Bronchopulmonary dysplasia: correlation of radiographic and clinical findings / L. Breyssem, M.H. Smet, S. Van Lierde [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 1997. - Vol. 27, № 8. – P. 642-646.
69. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay / G. Klinger, L. Sirota, A. Lusky [et al.] // *J Perinatol.* – 2006. – Vol. 26, №10. – P. 640-644.
70. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age / M. Blayney, E. Kerem, H. Whyte [et al.] // *J Pediatr.* - 1991. - Vol. 118, № 2. – P. 201-206.
71. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity / S.M. Shin, W.S. Kim, J.E. Cheon [et al.] // *Korean J Radiol.* – 2013. – Vol. 14, №2. – P. 350-360.
72. Bronchopulmonary dysplasia: radiographic appearance in middle childhood / N.T. Griscom, B. Wheeler, N.B. Swezey [et al.] // *Radiology.* – 1989. – Vol. 171, №3. – P. 811-814.
73. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae / C. Oppenheim, T. Mamou-Mani, N. Sayegh [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 1994. - Vol. 163, №1. – P. 169-172.
74. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades / Z. Zysman-Colman, G.M. Tremblay, S. Bandeali [et al.] // *Pediatr Child Health.* – 2013. – Vol. 18, №2. – P. 86-90.
75. Cataract surgery in children with retinopathy of prematurity (ROP): surgical outcomes / C.N. Ezisi, R. Kekunnaya, S. Jalali [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101, №8. – P. 1128-1131.
76. Catch-up alveolarization in ex- preterm children: Evidence from ³He magnetic resonance / M. Narayanan, C.S. Beardsmore, J. Owers-Bradley [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187, №10. - P. 1104-1109.

77. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999 / S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.R. Vohr [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. - Vol. 115, №6. – P. 1645-1651.
78. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease / M.A. Rojas, A. Gonzalez, E. Bancalari [et al.] // *J Pediatr*. – 1995. - Vol. 126, № 4. – P. 605-610.
79. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function / B. Mahut, J. De Blic, S. Emond [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2007. – Vol. 92, №6 – P. F459-F464.
80. Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s / M. Vollsæter, K. Skromme, E. Satrell [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, №12. - e0144243.
81. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.W. Park, Y-S. Choi, K.S. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, №9. – P. e0138114.
82. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort / A.R. Ballard, L.H. Mallett, J.E. Pruszyński [et al.] // *J Perinatol*. – 2016. – Vol. 36, № 12. – P. 1045-1048.
83. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / J.V. Been, S. Lievense, L.J.I. Zimmermann [et al.] // *J Pediatr*. – 2013. – Vol. 162, №2. – P.236-242.
84. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: asystematic review and meta-analysis / S. Mitra, D. Aune, CP. Speer [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 105, №3. – P. 189-199.
85. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors / L. Egreteau, J.Y. Pauchard, D.S. Semama [et al.] // *Pediatrics*. – 2001. - Vol. 108, №2. – P. E26.
86. Chye, J.K. Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study / J.K. Chye, P.H. Gray // *J Paediatr Child Health*. – 1995. – Vol. 31, № 2. – P. 105-111.

87. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates / A. Wang, A.M. Holston, K.F. Yu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, №8. – P.1447-1452.
88. Clinical and imaging features of premature infants with different degrees of bronchopulmonary dysplasia / Y-L. Ren, X-Y. Kong, Z-F. Du [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 17, №5. – P. 440-444.
89. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. Preterm births in obstetrical complications. In: *Williams Obstetrics*, 25th edn. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018
90. Dezateux, C. Lung development and early origins of childhood respiratory illness / C. Dezateux, J. Stocks // *Br Med Bull.* – 1997. – Vol. 53, №1. – P. 40-57.
91. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia / A.L. Hakulinen, A.L. Järvenpää, M. Turpeinen [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 1996. – Vol. 21, №6. – P. 353-360.
92. Dishop, M.K. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children / M.K. Dishop // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* – 2010. – Vol. 23, №1. – P. 69-85.
93. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? / L.J. Van Marter, K.C. Kuban, E. Allred [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96, №1. - F20-F29.
94. Doyle, L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–92 / L.W. Doyle, Victorian Infant Collaborative Study Group // *Pediatr Pulmonol.* – 2006. - Vol. 41, №6. – P. 570-576.
95. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / L.W. Doyle, J.L. Cheong, R.A. Ehrenkranz [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. - Vol. 72, №10. - CD001146.
96. Eber, E. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy) / E. Eber, M.S. Zach // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, №4. – P. 317–323.
97. Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population / J.M. Clark, E. Hulme, V. Devendrakumar [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2007. - Vol. 21, №2. – P. 154-162.

98. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants / L. Tauzin, C. Joubert, AC. Noel [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, №4. – P. 419-423.
99. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis / S.J. Kotecha, M.O. Edwards, W.J. Watkins [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, №8. – P. 760–766.
100. Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants / E.A. Jensen, S.B. DeMauro, M. Kornhauser [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, №11. – P.1011-1017.
101. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia / P.M. Wong, A.N. Lees, J. Louw [et al.] // *Eur Respir J.* - 2008. – Vol. 32, №2. – P. 321-328.
102. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term / M. Filippone, G. Bonetto, M. Corradi [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 40, №5. – P. 1253-1259.
103. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia / R.S. Tepper, W.J. Morgan, K. Cota [et al.] // *J Pediatr.* – 1986. – Vol. 109, №6. – P. 1040-1046.
104. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS) / EXPRESS Group // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99, №7. – P. 978–992.
105. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure / B.J. Manley, L.W. Doyle, L.S. Owen [et al.] // *J Pediatr.* - 2016. - Vol. 173. – P. 45-49.
106. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the generation R study / L. Duijts, V.W. Jaddoe, R.J. van der Valk [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, №4. – P. 876–885.
107. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 3. - e450-e458.

108. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktsiya / O.V. Makarov, O.V. Volkova, E.Yu. Lysyuk [et al.] // Obstetrics, Gynecology, Reproduction. – 2013. – Vol. 7. – P. 22-29.
109. Fletcher, C. The natural history of chronic airflow obstruction / C. Fletcher, R. Peto // Br Med J. – 1977. - Vol. 1. – P. 1645-1648.
110. Follow up of school age children with bronchopulmonary dysplasia / G.P. Giacoia, P.S. Venkataraman, K.I. West-Wilson [et al.] // J Pediatr. – 1997. - Vol. 130, №3. – P. 400–408.
111. Forced oscillations in the clinical setting in young children with neonatal lung disease / K. Udomittipong, P.D. Sly, H.J. Patterson [et al.] // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 31, №6. – P. 1292-1299.
112. Fowlie, P.W. Prophylactic indomethacin systematic review and metaanalysis / P.W. Fowlie // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 1996. – Vol. 74, №2. – P. F81-87.
113. Frequency of ureaplasma serovars in respiratory secretions of preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / T.J. Sung, L. Xiao, L. Duffy [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2011. – Vol. 30, №5. – P. 379-383.
114. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review / A. Gough, D. Spence, M. Linden [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, №6. – P. 1554–1567.
115. Gibson, A.M. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants / A.M. Gibson, L.W. Doyle // Semin Fetal Neonatal Med. – 2014. – Vol. 19, №2. – P. 105–111.
116. Glowacka, E. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae / E. Glowacka, G. Lis // Pneumonol Alergol Pol. – 2008. – Vol. 76, №6. – P. 437-445.
117. Groothuis, J.R. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia / J.R. Groothuis, K.M. Gutierrez, B.A. Lauer // Pediatrics. – 1988. – Vol. 82, №2. – P. 199-203.
118. Haseler, E. Renal disease in pregnancy: Fetal, neonatal and long-term outcomes / E. Haseler, N. Melhem, M.D. Sinha // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2019. - Vol. 57. – P. 60-76.

119. Healthcare utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection / A. Greenough, J. Alexander, S. Burgess [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2004. – Vol. 89, №7. – P. 673-678.
120. Healthcare utilization and healthrelated quality of life of adult survivors of preterm birth complicated by bronchopulmonary dysplasia / S. Beaudoin, G.M. Tremblay, D Croitoru [et al.] // *Acta Paediatr Int J Paediatr*. – 2013. – Vol. 102, №6. - P. 607-612.
121. Hebel, J.R. Dose-response of birth weight to various measures of maternal smoking during pregnancy / J.R. Hebel, N.L. Fox, M. Sexton // *J Clin Epidemiol*. – 1988. – Vol. 41, №5 – P. 483-489.
122. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study / S.M. Aukland, T. Halvorsen, K.R. Fosse [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2006. – Vol.187, № 4. – P. 1012–1018.
123. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia / S.L. Aquino, M.S. Schechter, C. Chiles [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 1999. - Vol. 173, № 2. – P. 963-967.
124. Hladunewich, M.A. Chronic Kidney Disease and Pregnancy / M.A. Hladunewich // *Semin Nephrol*. – 2017. – Vol. 37, №4. – P. 337-346.
125. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease / L. Furman, J. Baley, E. Borawski-Clark [et al.] // *J Pediatr*. – 1996. – Vol. 128, №4. – P. 447-452.
126. Husain, A.N. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia / A.N. Husain, N.H. Siddiqui, J.T. Stocker // *Hum Pathol*. - 1998. – Vol. 29, №7. – P. 710-717.
127. Hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of preterm infants of 24 to 28 weeks' gestation / L. Gemmell, L. Martin, K.E. Murphy [et al.] // *J Perinatol*. – 2016. – Vol. 36, №12. – P. 1067-1072.
128. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity / A. Witt, A. Berger, C.J. Gruber [et al.] // *J Perinat Med*. – 2005. – Vol. 33, №1. – P.22-26.

129. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort / J. Zeitlin, M.El. Ayoubi, P.H. Jarreau [et al.] // *J Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, №5. – P.733-739.
130. Impact of histologic chorioamnionitis on pulmonary hypertension and respiratory outcomes in preterm infants / S.K. Yum, M.S. Kim, Y. Kwun [et al.] // *Pulm Circ.* – 2018. – Vol. 8, №2. – P.1-7.
131. Improvement in lung mechanics as a function of age in the infant with severe bronchopulmonary dysplasia / J.P. Morray, N.W. Fox, R.G. Ketrick [et al.] // *Pediatr Res.* – 1982. – Vol. 16. – P. 290-294.
132. Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea / C.W. Choi, B.I. Kim, E.K. Kim [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 914-921.
133. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age / I. Reiss, E. Landmann, M. Heckmann [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2003. – Vol. 269, №1. – P.40-44.
134. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era / L.W. Doyle, A.M. Adams, C. Robertson [et al.] // *Thorax.* – 2017. - Vol. 72, №8. – P. 712-719.
135. Inflammatory markers in induced sputum of school children born before 32 completed weeks of gestation / N. Teig, M. Allali, C. Rieger [et al.] // *J Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, №6. – P. 1085-1090.
136. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less / A. Gonzalez, I.R. Sosenko, J. Chandar [et al.] // *J Pediatr.* – 1996. – Vol. 128, №4. – P. 470-478.
137. Jarjour, I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature / I.T. Jarjour // *Pediatr Neurol.* – 2015. – Vol. 52, №2. – P. 143-152.
138. Jensen, E.A. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia / E.A. Jensen, B. Schmidt // *Birth defects Res A Clin and Mol Teratol.* – 2014. - Vol. 100, №3. - P. 145–157.
139. Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163, №7. - P. 1723-1729.

140. Jobe, A.J. The new BPD: an arrest of lung development / A.J. Jobe // *Pediatr Res.* – 1999. – Vol. 46, №6. – P. 641-643.
141. Joshi, S. Lung growth and development / S. Joshi, S. Kotecha // *Early Hum Dev.* – 2007. – Vol. 83, №12. – P. 789-794.
142. Kinsella, J. Bronchopulmonary dysplasia / J. Kinsella, A. Greenough, S.H. Abman // *Lancet.* – 2006. - Vol. 367. – P. 1421-1431.
143. Konefał, H. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era / H. Konefał, M-B. Czeszyńska, T.A. Merritt // *Ginekol Pol.* – 2013. – Vol. 84, №4. – P. 286-292.
144. Kwon, H.L. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys / H.L. Kwon, K. Belanger, M.B. Bracken // *Ann Epidemiol.* – 2003. – Vol. 13, №5. – P. 317-324.
145. Lahra, M.M. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study / M.M. Lahra, P.J. Beeby, H.E. Jeffery // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, №5. – P.1314-1319.
146. Lanning, P. Radiological incidence and course of bronchopulmonary dysplasia in 100 consecutive low birth weight neonates / P. Lanning, O. Tammela, M. Koivisto // *Acta Radiol.* – 1995. - Vol. 36, №4. – P. 353-357.
147. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W.A. Northway, R.B. Moss, K.B. Carlisle [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 323, №26. – P. 1793-1799.
148. Lavoie, P.M. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics / P.M. Lavoie, M-P. Dubé // *Curr Opin Pediatr.* – 2010. – Vol. 22, №2. – P. 134-138.
149. Longitudinal assessment of lung function in extremely prematurely born children / J. Lo, S. Zivanovic, A. Lunt [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, №3. - P. 324-331.
150. Longitudinal Assessment of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia from Birth to Adulthood. The Padova BPD Study / L. Moschino, M. Stocchero, M. Filippone [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 198, №1. – P.134-137.

151. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth / I. Narang, M. Rosenthal, D. Cremonesini [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178, №1. – P. 74-80.
152. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease / A.C. Koumbourlis, E.K. Motoyama, R.L. Mutich [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 1996. – Vol. 21, №1. – P. 28-34.
153. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function / J.S. Landry, T. Chan, L. Lands [et al.] // *Can Respir J.* – 2011. – Vol. 18, №5. – P. 265-270.
154. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia / S.V. Jacob, A.L. Coates, L.C. Lands [et al.] // *J Pediatr.* – 1998. – Vol. 133, №2. – P. 193-200.
155. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation / E. Baraldi, G. Bonetto, F. Zacchello [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - Vol. 171, № 1. – P. 68-72.
156. Lung CT Imaging in Patients With Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review / E. Van Mastriigt, K. Logie, P. Ciet [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, №9. – P. 975-986.
157. Lung function 8-18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease / M.J. de Kleine, C.M. Roos, WJ. Voorn [et al.] // *Thorax.* – 1990. – Vol. 45, №12. – P. 941-946.
158. Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia / C. May, C. Kennedy, A.D. Milner [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2011. – Vol. 96, №11. – P. 1014-1019.
159. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood / M. Vollsæter, O. Drange Røksund, G.E. Eide [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, №8. – P. 767-776.
160. Lung Function and Bronchial Hyperresponsiveness in Adults Born Prematurely: A Cohort Study / J.S. Landry, G.M. Tremblay, P.Z. Li [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – Vol. 13, №1. - P. 17-24.

161. Lung Function and Exercise Capacity in Young Adults Born Prematurely / E.J. Vrijlandt, J. Gerritsen, H.M. Boezen [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173, №8. – P. 890-896.
162. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the epicure study / J. Fawke, S. Lum, J. Kirkby [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, №2. – P. 237-245.
163. Lung function at 6 and 18 months after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia / P. Thunqvist, P. Gustafsson, M. Norman [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, №10. – P. 978-986.
164. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia / P. Um-Bergström, J. Hallberg, P. Thunqvist [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 97
165. Lung function evolution in children with old and new type bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort analysis / F. Cardoen, F. Vermeulen, M. Proesmans [et al.] // *Eur J Pediatr.* - 2019. – Vol. 178, № 12. – P. 1859-1866.
166. Lung Function in Adult Survivors of Very Low Birth Weight, With and Without Bronchopulmonary Dysplasia / A.M. Gibson, C. Reddington, L. McBride [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, №10. – P. 987-994.
167. Lung function in adults born preterm / P. Näsänen-Gilmore, M. Sipola-Leppänen, M. Tikanmäki [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, №10 – P. e0205979.
168. Lung function measured by the oscillometric method in prematurely born children with chronic lung disease / L.P. Malmberg, S. Mieskonen, A. Pelkonen [et al.] // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol. 16, №4. – P. 598-603.
169. Mallecke, D.T. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia / D.T. Mallecke, O. Chorna, N.L. Maitre // *Paediatr Respir Rev.* – 2018. - Vol. 26. – P. 55-59.
170. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation / S. Chawla, G. Natarajan, S. Shankaran [et al.] // *J Pediatr.* – 2017. - Vol. 189. – P. 113-119.

171. Maternal age, multiple birth, and extremely low birth weight infants. / B.R. Vohr, J.E. Tyson, L.L. Wright [et al.] // *J Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, №4. – P. 498–503.
172. Maternal and neonatal outcomes in indicated preterm births based on the intended mode of delivery / S.G. Kuper, R.A. Sievert, R. Steele [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, №5. – P. 1143-1151.
173. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth / V.E. Murphy, P.G. Gibson, W.B. Giles [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 168, №11. – P. 1317-1323.
174. Maternal Asthma, Preterm Birth, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia / S. Gage, P. Kan, H.C. Lee [et al.] // *J Pediatr.* – 2015. - Vol. 167, №4. – P. 875-880.
175. Maternal cigarette smoking and the development of necrotizing enterocolitis / C.D. Downard, S.N. Grant, A.C. Maki [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, №1. – P. 78-82.
176. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia / A.R. Hansen, C.M. Barnés, J. Folkman [et al.] // *J Pediatr.* – 2010. – Vol. 156, №4. – P. 532-536.
177. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia / J. Villar, L. Say, A. Shennan [et al.] // *Int J Gynecol Obstet.* – 2004. - Vol. 85. – P. S28-S41.
178. Mid-childhood lung function in a cohort of children with ‘new bronchopulmonary dysplasia’/ M. Fortuna, S. Carraro, E. Temporin [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, №10. – P. 1057-1064.
179. Mode of delivery at periviability and early childhood neurodevelopment / S.G. Obican, A. Small, D. Smith [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, №4. – P.578.E1-578.E4.
180. Mortensson, W. The course of bronchopulmonary dysplasia. A radiographic follow-up / W. Mortensson, M. Lindroth // *Acta Radiol Diagn (Stockh).* – 1986. – Vol. 27, №1. – P.19-22.
181. Nadeau, H.C. Infection and preterm birth. / H.C. Nadeau, A. Subramaniam, W.W. Andrews // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21, №2. – P. 100-105.

182. Narang, I. Gas transfer and pulmonary blood flow at rest and during exercise in adults 21 years after preterm birth / I. Narang, A. Bush, M. Rosenthal // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180, №4. – P. 339-345.
183. Narang, I. Long-term follow-up of infants with lung disease of prematurity / I. Narang // *Chron Respir Dis.* – 2010. – Vol. 7, №4. – P. 259-269.
184. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age / S. Lum, J. Kirkby, L. Welsh [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. - Vol. 37, №5. – P. 1199-1207.
185. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth / S.M. Aukland, K. Rosendahl, C.M. Owens [et al.] // *Thorax.* – 2009. - Vol. 64, № 5. – P. 405-410.
186. Neonatal health of infants born to mothers with asthma / P. Mendola, T.I. Männistö, K. Leishear [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133, №1. – P. 85-90.
187. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // *Pediatrics.* - 2010. – Vol. 126, №3. – P. 443-456.
188. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden / F. Serenius, U. Ewald, A. Farooqi [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, №10. – P. 954-963.
189. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth / N. Marlow, D. Wolke, M.A. Bracewell [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. - Vol. 352, №1 – P. 9-19.
190. Northway, W.H. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia / W.H. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // *N Engl J Med.* – 1967. – Vol. 276, №7. – P. 357-368.
191. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD / E.B. Broström, P. Thunqvist, G. Adenfelt [et al.] // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104, № 3. – P. 362–370.
192. Ocular Hypertension in Adults with a History of Prematurity / J. Robinson, A.Y. Cheung, E. Nudleman [et al.] // *Ophthalmol Retina.* – 2018. – Vol. 2, №6. – P. 629-635.

193. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003 / K. Kobaly, M. Schluchter, N. Minich [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, №1. – P. 73-81.
194. Ozkan, H. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia / H. Ozkan, M. Cetinkaya, N. Koksall // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Vol. 25, №12. – P.2681-2685.
195. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors of neonatal and neurodevelopmental morbidity / N. Chorne, C. Leonard, R. Piecuch [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 6. – P. 1165-1174.
196. Pararas, M.V. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention / M.V. Pararas, C.L. Skevaki, D.A. Kafetzis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2006. – Vol. 25, №9. – P.562-569.
197. Pelkonen, A.S. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm / A.S. Pelkonen, A.L. Hakulinen, M. Turpeinen // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1997. - Vol. 156. – P. 1178-1184.
198. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia / L. Eriksson, B. Haglund, V. Odland [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2015. – Vol. 104, №3. – P. 259-263.
199. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants / G. Klinger, N. Sokolover, V. Boyko [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 208, №2. – P. 115.E1-115.E9.
200. Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 cohort study / H. Torchin, P-Y. Ancel, F. Goffinet [et al.] // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137, №3. - e2015-2163.
201. 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. – Vol. 183, №12. – P. 1715-1722.

202. Pregnancy in patients with chronic kidney disease: Maternal and fetal outcomes / R. Singh, N. Prasad, A. Banka [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2015. – Vol. 25, №4. – P. 194-199.
203. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / A. Razak, A. Florendo-Chin, L. Banfield [et al.] // *J Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 46-53.
204. Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants / C.Q. Lu, J. Lin, L. Yuan [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 14. – P. 68-71.
205. Pregnancy Outcomes in Women with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / I.F. Nevis, A. Reitsma, A. Dominic [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, №11. – P. 2587-2598.
206. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. / T.A. Manuck, M.M. Rice, J.L. Bailit [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, №1. – P.103.e1-103.e14.
207. Progressive static pulmonary hyperinflation in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia by mid-adulthood / D. Trachsel, M.H. Brutsche, H. Hug-Batschelet [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, №8. – P. 747-748.
208. Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm / E. Satrell, O. Røksund, E. Thorsen [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. - Vol. 42, №6. - P. 1536-1544.
209. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age / M. Vom Hove, F. Prenzel, HH. Uhlig [et al.] // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 164, №1. – P. 40-45.
210. Pulmonary outcomes in adults with a history of Bronchopulmonary Dysplasia differ from patients with asthma / P. Um-Bergström, J. Hallberg, M. Pourbazargan [et al.] // *Respir Res.* – 2019. – Vol. 20, №1. – P. 102.
211. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings / S.J. Howling, W.H. Northway Jr, D.M. Hansell [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174, №5. – P. 1323-1326.

212. Radiographic changes associated with tracheal isolation of *Ureaplasma urealyticum* from neonates / D.T. Crouse, G.T. Odrezin, G.R. Cutter [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 1993. – Vol. 17, №1. – P. S122-130.
213. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma / V.E. Murphy, T. Zakar, R. Smith [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87, №4. – P. 1660-1668.
214. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm / E. Ralser, W. Mueller, C. Haberland [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, №1. – P. E1-E5.
215. Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight / J. Kuint, L. Lerner-Geva, G. Chodick [et al.] // *J Pediatr.* – 2017. – Vol. 188. – P. 135-141.
216. Reid, L. Bronchopulmonary dysplasia: Pathology / L. Reid // *J Pediatr.* – 1979. - Vol. 95. – P. 836-841.
217. Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era / M. Verheggen, A.C. Wilson, J.J. Pillow [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, №12. – P. 1347-1355.
218. Respiratory Function at Age 8–9 After Extremely Low Birthweight or Preterm Birth in Victoria in 1997 / D.F. Hacking, AM. Gibson, C. Robertson [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2013. – Vol. 48, №5. – P. 449-455.
219. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study / W.H. Kitchen, A. Olinsky, L.W. Doyle [et al.] // *Pediatrics.* – 1992. - Vol. 89. – P. 1151-1158.
220. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia / E.J. Vrijlandt, H.M. Boezen, J. Gerritsen [et al.] // *J Pediatr.* – 2007. – Vol. 150, №3. – P. 256-261.
221. Respiratory health, lung function, and airway responsiveness in school- age survivors of very- low- birth- weight / B.D. Schraeder, C. Czajka, D.D. Kalman [et al.] // *Clin Pediatr (Phila).* – 1998. – Vol. 37, №4. – P. 237-245.

222. Respiratory illness contributed significantly to morbidity in children born extremely premature or with extremely low birthweights in 1999–2000 / K. Skromme, K.T. Leversen, G.E Eide [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, №11. – P. 1189-1198.
223. Respiratory morbidity in young school children born prematurely: chronic lung disease is not a risk factor? / A. Greenough, F.J. Giffin, B. Yuksel [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 1996. – Vol. 155, №9. – P. 823-826.
224. Respiratory morbidity through the first decade of life in a national cohort of children born extremely preterm / K. Skromme, M. Vollsæter, K. Øymar [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 102.
225. Respiratory morbidity, lung function and fitness assessment after bronchopulmonary dysplasia / M. Praprotnik, I. Stucin Gantar, M. Lučovnik [et al.] // *J Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, №12. - P. 1037-1042.
226. Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey / E. Priante, L. Moschino, V. Mardegan [et al.] // *Am J Perinatol.* - 2016. – Vol. 33, №11 – P. 1040-1042.
227. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era / P. Korhonen, J. Laitinen, E. Hyödynmaa [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, №3. – P. 316-321.
228. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT) / T.P. Stevens, N.N. Finer, W.A. Carlo [et al.] // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, №2. – P. 240–249.
229. Respiratory symptoms in preterm infants: Burden of disease in the first year of life / I.A. Pramana, P. Latzin, L.J. Schlapbach [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2011. – Vol. 16, №5. – P. 223-230.
230. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association / D.D. Marshall, M. Kotelchuck, T.E. Young [et al.] // *Pediatrics.* – 1999. – Vol. 104, №6. – P. 1345-1350.

231. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia / M.C. Walsh, D. Wilson-Costello, A. Zadell [et al.] // *J Perinatol.* – 2003. – Vol. 23, №6. – P. 451-456.
232. Seliga-Siwecka, J.P. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study / J.P. Seliga-Siwecka, M.K. Kornacka // *Early Hum Dev.* – 2013. – Vol. 89, №5. – P. 271-275.
233. Sensitivity of newly defined impulse oscillometry indices in preschool children / H. Knihtilä, A. Kotaniemi-Syrjänen, A.S. Pelkonen [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, №5. – P. 598-605.
234. Serious maternal complications after early preterm delivery (24–33 weeks' gestation) / U.M. Reddy, M.M. Rice, W.A. Grobman [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, №4. – P. 538.E1-538.E9.
235. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) / K.L. Costeloe, E.M. Hennessy, S. Haider [et al.] // *BMJ.* – 2012. - Vol. 345. - e7976.
236. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor / E. Shibata, A. Rajakumar, R.W. Powers [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, №8. – P. 4895-4903.
237. Stocker, J.T. Pathologic features of longstanding 'healed' bronchopulmonary dysplasia / J.T. Stocker // *Hum Pathol.* – 1986. – Vol. 17, №9. – P. 943-961.
238. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia / S. Caskey, A. Gough, S. Rowan [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 1262-1270.
239. Structural Pulmonary Abnormalities Still Evident in Schoolchildren with New Bronchopulmonary Dysplasia / E. Ronkainen, M. Perhomaa, L. Mattila [et al.] // *Neonatology.* – 2018. – Vol. 113, №2. – P. 122-130.
240. Survival rate of extremely low birth weight infants and its risk factors: case-control study in Japan / M. Ogawa, Y. Matsuda, E. Kanda [et al.] // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 2013 – P. 873563

241. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age / L.A. Vrlenich, M.E. Bozynski, Y. Shyr [et al.] // *Pediatrics*. – 1995. – Vol. 95, №6. – P. 855–859.
242. The relationship between asthma and smoking during pregnancy / J.J. Kurinczuk, D.E. Parsons, V. Dawes [et al.] // *Women Health*. – 1999. – Vol. 29, №3. – P. 31-47.
243. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes / E. Mei-Dan, A. Walfisch, B. Weisz [et al.] // *J Perinat Med*. - 2015. – Vol. 43, №5. – P. 553-558.
244. Thébaud, B. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease / B. Thébaud, S.H. Abman // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2007. – Vol. 175, №10. – P. 978-985.
245. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012 / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, №10. – P. 1039-1051.
246. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia / R.A. Ehrenkranz, M.C. Walsh, B.R. Vohr [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116, №6. – P. 1353-1360.
247. Ventilation Inhomogeneity and NO and CO Diffusing Capacity in Ex-Premature School Children / J.K. Sørensen, F. Buchvald, A.K. Berg [et al.] // *Respir Med*. – 2018. – Vol. 140. - P. 94-100.
248. Very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia have higher risk to develop childhood asthma / Y.L. Hung, W.S. Hsieh, H.C. Chou [et al.] // *Clinical Neonatology*. – 2005. – Vol. 12, №2. – P. 45-50.
249. Viscardi, R.M. Ureaplasma species: Role in diseases of prematurity / R.M. Viscardi // *Clin Perinatol*. – 2010. - Vol. 37, №2. – P. 393-409.
250. Visual and cerebral sequels of VLBW in adolescents / K. Hellgren, A. Hellström, L. Jacobson [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2007. - Vol. 92. – P. 259-264.
251. Visual impairment in very low birthweight children / A. Powls, N. Botting, R.W. Cooke [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 1997. – Vol. 76, №2. – P. F82-F87.
252. Vivek Lal, C. Genetic Predisposition to Bronchopulmonary Dysplasia / C. Vivek Lal, N. Ambalavanan // *Semin Perinatol*. – 2015. – Vol. 39, №8. – P. 584-591.

253. Wu, Y.W. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis / Y.W. Wu, J.M. Colford // JAMA. – 2000. – Vol. 284, №11. – P.1417-1424.
254. Yeung, M.Y. Hypotension, persistent ductus arteriosus and the underlying adrenal insufficiency in low gestation newborns / M.Y. Yeung // World J Pediatr. - 2006. - Vol. 2, №1. – P. 8-13.