УДК 616-053.31, 616.24

**Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатьева А.В.**

# БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ИСХОДЫ

***ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия***

*Статья представляет краткий обзор литературы, посвященный актуальной проблеме формирования и развития у недоношенных детей бронхолегочной дисплазии. В статье представлен анализ работ зарубежных и отечественных авторов о факторах риска, клинических и диагностических критериях развития данной патологии. Представлены основные современные профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия у детей с бронхолегочной дисплазией.*

***Ключевые слова:*** *бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, факторы риска.*

***Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., TikhonenkoO.A., Ignatieva A.V.***

## *BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: TREATMENT, DIAGNOSTICS, RESULTS*

***Chita State Medical Academy, Chita***

*The article presents a brief review of the literature devoted to topical issues of formation and development bronchopulmonary dysplasia of premature infants. In this article the analysis of foreign and Russian authors about risk factors, clinical and diagnostic criteria of this disease was summarized. There were presented the main modern preventive, curative and rehabilitative measures of children with bronchopulmonary dysplasia.*

***Keywords:*** *bronchopulmonary dysplasia, premature infants, risk factors.*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1985 году опубликовала данные, что за 40 лет в мире ликвидировано одно заболевание - натуральная оспа. Среди новорожденных детей появилось 18 новых болезней, в том числе, бронхолегочная дисплазия (БЛД), язвенно-некротический энтероколит (НЭК), ретинопатия. В ближайшее время в России можно ожидать увеличение заболеваемости БЛД. Это связано с переходом российского здравоохранения на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мертворождения, регламентирующие регистрацию новорожденных с массой тела от 500г и выше, а также с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) [22].

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, однако возникла проблема формирования у данного контингента больных хронического заболевания легких (ХЗЛ). В последние годы первое место по частоте и клинической значимости занимает бронхолегочная дисплазия (БЛД; bronhopulmonalis displazia, BPD), которая является одной из причин отдаленной летальности данной категории пациентов [14, 40].

Данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах мира и в разных центрах. Показатели распространенности БЛД за рубежом существенно превышают отечественные, что может свидетельствовать о гиподиагностике заболевания в нашей стране [22].

Частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении [2]. В настоящее время БЛД встречается в основном у детей менее 32 недель гестации. В США у новорожденных с весом при рождении 501-750 г по результатам различных исследований БЛД отмечается в 35-67% случаев, а у младенцев с

массой тела 1251-1500 г при рождении - в 1-3,6% [22, 37, 39]. Показатель заболеваемости БЛД у детей Санкт-Петербурга и Ленинградской области составил 0,13% (в исследование включено 3024 ребенка) [9, 22].

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у пациентов с БЛД, составляющей 4,1% в первые три месяца жизни, и 1,2-2,6% в грудном возрасте [20, 42]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолит [22].

Первое описание БЛД опубликовано W.H.Northway в 1967 г. и представляло собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром (РДС) с применением жестких параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и длительной оксигенотерапии. Младенцы имели средний гестационный возраст 32 недели и массу тела при рождении 2200 г. На основании полученных данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового хронического заболевания легких у детей [41].

Бронхолегочная дисплазия (код в МКБ X P27.0) - это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [14, 22, 23]

Согласно принятой рабочей классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [14], БЛД подразделяется по форме, тяжести и периоду болезни (обострение, ремиссия). По форме различают БЛД недоношенных (классическую и новую формы), БЛД доношенных [22].

Классическая форма развивается у недоношенных новорожденных, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, и имели место "жесткие" режимы ИВЛ. В основе данной формы лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объёмом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы [13, 15, 25, 27].

Новая форма БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Альвеолярная стадия развития легких продолжается примерно от 36 недели гестации до 18 месяцев постнатальной жизни. Дети с новой БЛД рождаются до сроков начала этого процесса и дополнительное воздействие факторов риска, ингибирующих альвеоляризацию (волюмо- и баротравма, кислород, инфекция, неадекватное питание) приводит к формированию патологического процесса в легких. Патоморфологические изменения легких при новой форме БЛД проявляются уменьшением количества альвеол с истончением септ, при этом фиброз выражен минимально. Новая форма БЛД развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики и лечения РДС, респираторная поддержка щадящая [38]. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия [15, 21, 40].

Бронхолегочная дисплазия доношенных развивается у детей, рожденных в срок, клинические и рентгенологические данные сходны с классической формой БЛД недоношенных. По тяжести БЛД подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Осложнения БЛД: хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная

недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия [1].

В возрасте до 28 суток жизни диагноз БЛД не может быть установлен, в этом возрасте правомочны такие формулировки, как "формирование БЛД" или "группа риска по БЛД". У каждого кислородозависимого ребенка в возрасте 28 дней и старше необходимо предполагать БЛД [20, 23].

Диагноз "бронхолегочная дисплазия" правомерен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста. В более старшем возрасте БЛД указывается лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе [14, 23].

Зарубежные и отечественные авторы указывают, что в настоящее время бронхолегочная дисплазия является мультифакториальным заболеванием [4, 5, 6, 16, 19, 37]. Наиболее важным фактором, способствующими развитию БЛД, является, незрелость легкого недоношенного ребенка. БЛД определяется у всех новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель, у 38% - с гестационным возрастом 28-30 недель и у 4% - более 30 недель [33]. Незрелость у недоношенного ребенка анатомических структур легкого, системы сурфактанта и созревающей одновременно с ней (в III триместре беременности) антиоксидантной системы легких, включающей супероксиддисмутазу, глютатионпероксидазу и каталазу, играют значительную роль в избыточном растяжении дыхательных путей, и предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом [5, 6, 19]. Токсическое действие кислорода оказывает так же неблагоприятное влияние на легкие новорожденного ребенка.

Доказано, что кислород участвует в развитии нарушений, отмечаемых в разных стадиях БЛД. Гипероксидное повреждение легких приводит к некрозу эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров и трансформации альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа. Следствием "окислительной атаки" является нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии [13, 27, 33].

Применение ИВЛ с постоянным положительным давлением способствует возникновению разрывов альвеол с образованием интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса.

В многочисленных исследованиях установлено, что колонизация дыхательных путей недоношенных новорожденных микроорганизмами, как Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, цитомегаловирус, ассоциируется с более высоким риском развития БЛД по сравнению с неинфицированными [34, 44]. Также обсуждается роль Pneumocystis carinii в формировании БЛД [17]. Указанные возбудители могут вызывать хорионамнионит, преждевременные роды, а также легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацией сурфактанта). Одной из причин развития вторичной инфекции, вызванной внутрибольничной флорой, является интубация трахеи. Отек легких у недоношенного ребенка вследствие избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, наличие открытого артериального протока так же является фактором риска развития БЛД.

Имеются эпидемиологические данные о высокой частоте бронхиальной астмы (БА) среди родственников больных БЛД. Факторами риска развития БЛД являются генетически детерминированный дефицит протеина В сурфактанта, наследственно обусловленная гиперреактивность дыхательных путей, принадлежность к мужскому полу и к европейской расе [29].

У недоношенных новорожденных с БЛД, имеет место снижение уровня ретинола и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, перемещения воды через трахеобронхиальный эпителий и повышению резистентности дыхательных путей. У детей с дефицитом витамина Е, селена и серосодержащих аминокислот отмечается повышенный риск развития БЛД, но дефицит этих веществ маловеро-

тен у новорожденных, не находящихся на парентеральном питании [20].

Таким образом, БЛД является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит первичное (респираторные расстройства) и ятрогенное (ИВЛ, высокие концентрации кислорода) повреждение легких в сочетании с аутоповреждением легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции [3,7, 32, 46].

Клиническая картина БЛД у новорожденных проявляется вздутием грудной клетки, тахипноэ до 80-100 в минуту, одышкой с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, симптомом "качелей" (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), наличием затрудненного удлиненного выдоха. Кормление является большой нагрузкой для этих детей и часто сопровождается эпизодами снижения оксигенации, срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности. Перкуторный звук чаще коробочный, реже выявляется притупление перкуторного звука. Для аускультативной картины БЛД чрезвычайно типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление сухих свистящих, влажных мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности [16, 22].

К проявлениям бронхообструктивного синдрома (БОС) у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислорода, клинически сопровождающиеся свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У части пациентов с БЛД возможен стридор [30, 37].

Развитие правожелудочковой сердечной недостаточности сопровождается кардиомегалией, тахикардией, гепатоспленомегалией, периферическими отеками. Легочное сердце должно быть заподозрено, когда имеет место кардиомегалия, выслушиваются шум трикуспидальной регургитации, акцент II тона на легочной артерии [16, 19, 31].

Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и, в то же время, сравнительно редким возникновением БОС [38].

Клиническое течение БЛД в постнеонатальном периоде волнообразное и зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6-12 месяцев. При тяжелом течении БЛД нарушения сохраняются длительно. Стойкое тахипноэ, периодический стридор, в том числе в результате гастроэзофагального рефлюкса (ГЭР) или трахеобронхомаляции, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором. Тяжелая форма БЛД характеризуется симптомами хронической дыхательной недостаточности (ХДН), в ряде случаев, требующей домашней кислородотерапии. Симптомы ХДН у детей с БЛД включают в себя цианоз, тахипноэ (до 60 в минуту в покое, и до 80 в минуту при минимальной физической нагрузке, вне зависимости от возраста), одышку с втяжением межреберий и западением грудины при дыхании [20].

Диагностика БЛД базируется на клинических и рентгенологических методах исследования легочной ткани у новорожденного ребенка. Типичные для классической формы БЛД рентгенологические изменения включают чередование вздутий (булл) с лентообразными уплотнениями, придающими легочному рисунку сетчатый характер. В то же время, возможно развитие БЛД с минимальными рентгенографическими изменениями: так, у ряда пациентов отмечается лишь неоднородность легочного рисунка с участками, характерными для фиброза (длительное сохранение субсегментарных ателектазов) на фоне вздутия. Ателектазы (долевые, сегментарные, субсегментарные) у детей с БЛД имеют мигрирующий характер, преимущественно локализуясь в верхних долях, чаще справа. У части пациентов ателектазы персистируют длительное время после неонатального периода. Рентгенографические изменения у детей с новой формой БЛД представлены в тяжелых случаях повышенной воздушностью и не-

гомогенностью легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, распространяющимися к периферии, и лишь равномерным затенением ("затуманенностью") в легких случаях [20]. Проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки позволяет детализировать изменения в легких [24].

Анализ крови характеризуется такими специфическими изменениями как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. Анемия при БЛД сопровождается дефицитом эритропоэтина, характеризуется как нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная, с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, что отличает ее от вторичной анемии при хронических заболеваниях и анемии недоношенных [8].

Изменения в биохимическом анализе крови включают гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, ацидоз (возможные осложнения терапии диуретиками), повышение азота мочевины, креатинина (результат ограничения введения жидкости). Дети с БЛД требуют контроля кислотно-основного состояния в динамике. ЭКГ позволяет выявить перегрузку, гипертрофию отделов сердца, высокий зубец Р при развитии легочной гипертензии.

Эхо-КГ проводится с определением давления в легочной артерии и кровотока через открытый артериальный проток (ОАП). Важен контроль системного артериального давления [22].

Мероприятия по профилактике развития БЛД включают различные направления. Пренатальная профилактика РДС ускоряет созревание синтеза сурфактанта и является одним из эффективных методов снижения частоты и тяжести БЛД. Одним из наиболее распространенных методов пренатальной профилактики РДС является глюкокортикостероидная терапия, стимулирующая синтез сурфактанта в легких плода. Рациональная этиопатогенетическая терапия РДС у недоношенного новорожденного включает использование препаратов экзогенного сурфактанта, что позволяет достичь снижения тяжести и уменьшения длительности заболевания и, следовательно, длительности ИВЛ и оксигенотерапии в целом. Подбор оптимального уровня респираторной помощи ребенку (ранний назальный CPAP) используется в родильном зале у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и вытесняет традиционную тактику, т.е. интубацию и проведение ИВЛ при развитии дыхательных нарушений. Корректное поддержание водного баланса и энергетического обеспечения в виде парентерального питания с первых дней жизни направлено на предупреждение катаболических процессов. Полноценное парентеральное обеспечение белками, углеводами, жирами, витаминами и микроэлементами крайне важно для ограничения дальнейшего повреждения легких и создания условий для их репарации. Для достижения нормальных темпов роста и развития необходимо не менее 120-150 ккал/кг в сутки [11, 22]. Ведущие зарубежные и отечественные авторы отмечают, что лечение БЛД длительное, сложное, многокомпонентное [22, 26, 35].

Отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови является приоритетным направлением медицинской помощи детям с БЛД. Гипоксемия - основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития ЦНС у детей с БЛД. Помимо этого некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь причиной перевода детей с БЛД в отделение реанимации. Предпочтение следует отдать кислородотерапии через назальные канюли для поддержания SaO2 92-95%, а у детей с легочной гипертензией/легочным сердцем - не ниже 94-96%. При этом уровни Sa02 должны быть стабильны во время кормления, сна и бодрствования [5, 22, 40, 44].

Кортикостероидная терапия у новорожденных с БЛД проводится не ранее 7-14 дня жизни. Рекомендуется применение наименьших доз, коротким курсом, стартовая доза дексаметазона 0,05-0,1 мг/кг/сут. каждые 12 часов в течение 48 часов, затем доза уменьшается вдвое, длительность курса 7

суток. Если эффекта нет в течение 72 часов (отучение от вентилятора или снижение концентрации кислорода на 20%), терапию прекращают [21].

Лечение системными гормонами у новорожденных детей имеет ряд побочных эффектов и осложнений. Возможно увеличение частоты нозокомиальных инфекций, перфорации и кровотечения желудочно-кишечного тракта, развитие артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертрофической кардиомиопатии, задержки роста, транзиторной супрессии функции надпочечников и снижения объема серого вещества головного мозга на 35%, повышения частоты детского церебрального паралича и ухудшения психомоторного развития с увеличением количества детей с низким IQ [22].

Альтернативой системному использованию гормонов в настоящее время являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС), назначение которых уменьшает потребность в системных стероидах. Ингаляции будесонида (Пульмикорта) по 500 мкг/сут через небулайзер (при использовании ультразвуковых ингаляторов суспензия будесонида разрушается), беклометазона по 100-150 мкг 2 раза в сутки через спейсер (аэрочамбер). Обычно ИКС назначают на 3 дня - 2 недели, затем по показаниям при наличии сохраняющегося бронхообструктивного синдрома [10, 45].

Показаниями для назначения диуретиков у детей с БЛД являются клинические данные (ослабление дыхания, крепитация) и рентгенологические признаки интерстициального отека, усиление потребности в дополнительном кислороде, чрезмерная прибавка в массе, сердечная недостаточность. Фуросемид (лазикс) используется в дозе 0,5-1 мг/кг/сутки парентерально или 2 мг/кг/сутки внутрь в 1-3 введения в сутки [5, 21, 31].

Применение ингаляционных бронхолитиков (сальбутамол или фенотерол+ипратропия бромид) у новорожденных с БЛД дает положительный эффект. После ингаляции регистрируют достоверное увеличение Ра02, легочного комплайнса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхиальной обструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 мин после ингаляции). В целом, комплексный препарат беродуал более эффективен и безопасен. Кроме того, на фоне его применения наблюдается снижение симптомов гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивается тахикардия [8].

Согласно результатам современных исследований, кофеин является препаратом выбора при апноэ и БЛД у недоношенных детей. Кофеин уменьшает потребность в ИВЛ и опосредованное вентилятор-ассоциированное повреждение легких за счет стимуляции дыхательного центра, что способствует уменьшению частоты развития БЛД в результате снижения продолжительности кислородозависимости и ускорения экстубации [43].

При решении вопроса о гемотрансфузии у детей с БЛД ориентируются на значения гематокрита: рекомендуется поддерживать гематокрит свыше 35%, если потребность в дополнительном кислороде свыше 35%.

Актуальной остается профилактика респираторной вирусной инфекции, прежде всего RSV-инфекции (ограничение контакта с больными ОРВИ из числа персонала и посетителей, мытье рук, ношение масок). Интеркурентная вирусная инфекция может быть фатальна для этих детей. Пассивная иммунизация паливизумабом, если начало сезона RSV-инфекции приходится на время пребывания ребенка в стационаре, оказывает выраженное профилактическое действие [20, 22].

Диспансеризация детей с БЛД предусматривает дифференцированное ведение больных в зависимости от формы, периода и тяжести заболевания, особенностей его клинического течения, развития осложнений. При осмотре больных особое внимание следует обращать на общее состояние детей, степень выраженности симптомов хронической дыхательной недостаточности, физикальные изменения в легких, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии [12, 22].

На протяжении первых трех лет жизни больные БЛД нуждаются в ежемесячном наблюдении детского пульмонолога при среднетяжелой и тяжелой степенях заболевания,

в течение первого года жизни при легкой БЛД. БЛД является мультидисциплинарной проблемой современной медицины. Эксперты Американского торакального общества (ATS) расценивают ее как одно из проявлений мультиорганного заболевания [38]. Наличие у ребенка сопутствующей патологии важно учитывать при определении программы индивидуального ведения каждого пациента с БЛД. Большое значение имеет внедрение образовательных программ в специальных школах для пациентов с БЛД. Родители должны быть информированы о природе, признаках, осложнениях, лечении и прогнозе заболевания, обучены технике ингаляционной и кислородотерапии, диагностике дыхательной недостаточности, технике сердечно-легочной реанимации [30].

Согласно определению, диагноз БЛД устанавливается у детей до трехлетнего возраста, а само заболевание характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. Поэтому, у детей с БЛД, достигших трех лет, необходимо установить исход заболевания.

Обобщая современные сведения о катамнезе пациентов с БЛД, можно выделить следующие варианты исходов при данном заболевании: клиническое выздоровление, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, рецидивирующий бронхит.

Таким образом, в последние годы отмечается значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД у недоношенных. Однако в доступной литературе имеются разноречивые данные и остаются нерешенными ряд вопросов, связанных с выявлением факторов риска и диагностикой механизмов развития данного заболевания. Какие факторы риска способствуют формированию разных форм БЛД у недоношенных младенцев? Почему развивается БЛД у ряда доношенных детей? От каких механизмов развития зависит исход и прогноз данного заболевания? Какие методы профилактики и лечения имеют наибольшую эффективность и безопасность? Учитывая неизбежность неуклонного увеличения количества недоношенных детей, в том числе с ЭНМТ, у которых формируется данная патология, проведение научных исследований и разработка стройной системы профилактики, лечения и реабилитации БЛД позволит значительно улучшить прогноз заболевания и качество жизни данной категории пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**


1. Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина. / Под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 2. - С. 658-668.
2. Антонов А. Г. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. Неонатология: национальное руководство. / А. Г. Антонов, А. А. Ленюшкина, Е. Н. Байбарина; под ред. Н. Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.709-730.
3. Ахмадеева Э. Н. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром. / Э. Н. Ахмадеева, Н.Н. Крывкина, О. А. Брюханова - М.:Вестник РГМУ, 2008. - № 63 (4). - С. 11-12.
4. Богданова А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская. - СПб.:, 2004. - 16 с.
5. Богданова А.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии. / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова. // РМЖ. - 2002. - Т. 10, № 5. - С.262-264.
6. Богданова А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. / А.В.Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов. // В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей / Под ред. А.Н. Кокосова. - СПб.:СпецЛит, 2004. - С. 263-285.
7. Воеводина Е. В. Течение неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. / Е.В. Воеводина, Т.И.Зубцова, Н.В. Костычев. - М. Материалы девятого Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии", 2010.- С. 184.

8. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. / Н.Н. Володин.- М.:Гэотар-Мед, 2004. - С. 177-190.
9. 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, СПб, 2009. - 20 с.
10. Давыдова И.В. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни / И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина. // Педиатрическая фармакология, 2008. - № 5, 6. С. 42-44.
11. Давыдова И.В. Проблемы питания детей с бронхолегочной дисплазией. / И.В.Давыдова //Вопросы детской диетологии, 2009. - №3. - С. 70-73.
12. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дисс. ... доктора мед. наук. Москва, 2010. - 48 с.
13. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде / М.А. Басаргина [и др.] //Практика педиатра, 2008.- С.62 -65.
14. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. - М., Российское респираторное общество, 2009. - 18 с.
15. Клинико-биохимическая оценка роли факторов оксидативного стресса в формировании бронхолегочной дисплазии у детей / М.А. Басаргина [и др.]. - Ярославль.: Сборник "Современные проблемы педиатрии и опыт их научного решения", 2007.- С.122-123.
16. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. / А.В.Богданова [и др.] // Пульмонология, 2002. - № 1. - С. 28-32.
17. Козарезов С. Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазиив стадии хронической болезни: автореф. дисс. ...канд. мед. наук Минск, 2010. - 20 с.
18. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей / М.А. Басаргина [и др.] // Пульмонология, 2009.-№4.- С.80-84.
19. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей /Д.Ю. Овсянников, Н.И.-Петрук, Л.Г. Кузьменко. // Педиатрия. - 2004. - № 1. - С. 91-94.
20. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дисс. ... доктора мед. наук Москва, 2010. - 48 с.
21. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия. / Д. Ю. Овсянников, Л. Г.Кузьменко // Пульмонология. - 2007. - №4. - С.84-90.
22. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. / Д.Ю. Овсянников. - М.: Руководство для практических врачей / Под ред. Кузьменко Л.Г. -МДВ, 2010. - 152 с.
23. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - Т. 3 (5). - 152 с.
24. Овсянников Д. Ю. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни / Д. Ю.Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева. //Педиатрия, 2010. - №89(1).-С. 56-60.
25. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией / М.А. Басаргина [и др.] //Российский педиатрический журнал, 2008. - №3.-С.4-7.
26. Пинегина Ю.С. Этапы ведения больных с бронхолегочной дисплазией./ Ю.С.Пинегина. - Информационное письмо. Государственная Новосибирская областная клиническая больница, 2005. - 14 с.
27. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе бронхолегочной дисплазии у детей /М.А. Басаргина [и др.]. - М.: Материалы XII конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии", 2008.- С. 101.
28. Румянцев А.Г. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорож-

денных / А.Г.Румянцев, Л.Я. Григорянц; Под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. Т.IV. Гематология / Онкология детского возраста. - М.: Медпрактика, 2004. - С. 234-276.

29. Старостина Л. С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2009. - 21 с.
30. Старевская С. В. Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения / С. В. Старевская// - М.: XVII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Сб. материалов конгресса (тезисы докладов), 2010. -С.464.
31. Старевская С. В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дисс. ... канд. мед. наук СПб., 2001. - 21 с.
32. Стельмашук Т.В. Анализ перинатальной патологии недоношенных с экстремально низкой массой тела. //Вопросы практической педиатрии.- 2010. № 5, прил. 1.
33. Харченко М.В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ внеонатальном периоде. / М.В. Харченко Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Заболотских.//Вопросы практической педиатрии. - 2006. - № (1) 2. - С. 20-26.
34. Холодок Г.Н. Биоценоз дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях у детей в Хабаровском крае. / Г.Н.Холодок, И.Н.Алексеева, Н.В. Морозова // Вопросы современной педиатрии, 2005. - № 4. приложение № 1. С. 573.
35. Abman S. Pathophysiology and treatment of BPD / S. Abman, J. Grothius // Current Issues. InRespiratory Medicine. Pediatrics Clin N Am. - 1994. - Vol. 41. - P. 277-315.
36. Allen J. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 168. - P. 356-396.
37. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: changes inpathogenesis, epidemiology and definition / E.Bancalari, N. Claure, I. Sosenko // Seminars in neonatology. - 2003. - Vol. 8. - P. 63-71.
38. Basargina M.A. The effect of postnatal surfactant therapy on lung fibrosis in children with Bronchopulmonary Dysplasia / M.A. Basargina, T.V. Bershova, M.I. Bakanov // 4th Europediatrics.-M.-2009.- P.1 10.
39. Hack M. Very Low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. / M. Hack, J.D. Horbar, M.H. Malloy // Pediatrics. - 1991. - Vol.87. - P.587-597.
40. Jobe A.H. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatrics Res 1999; 46: 641-643
41. Northway W. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia/ W. Northway, R. Rosan, D.Porter // New England Journal of Medicine. - 1967. - P. 357- 368.
42. Palta M. Evaluation of criteria for chronic lung disease insurviving very infants. Newborn Lung Project/ M. Palta, M. Sadek, J. Barnet/ / J Pediatrics. - 1998. - Vol.132. - P.57.
43. Schmidt B. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity// New England Journal of Medicine. - 2006. - Vol. 354. - P.2112-2121.
44. Simon A. Respiratory syncytial virusinfection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective Germanmulticentre database / A. Simon, R. A. Ammann, A. Wilkesmann// Eur. J. Pediatrics. - 2007. - Vol.166. - P.1273-1283.
45. Sunday M. Immunomodulatory function of the diffuse neuroendocrine system: implifications for bronchopulmonary dysplasia/ M. Sunday, L. Shan, M. Subramaniam // Endocrine Pathology. - 2004. - Vol. 15. - P.91 - 106.
46. Yoder B.A. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease / B.A. Yoder, T. Siler-Khodr, V.T. Winter// Am J Respir Crit Care Med. - 2000. - Vol.162. - P.1867-1876.