

ФАКТОРЫ РИСКА, ПРЕДИКТОРЫ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

© Д.В. Прометной¹, Ю.С. Александрович¹, И.И. Вороненко²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 142–150. doi: 10.17816/PED83142-150

Поступила в редакцию: 20.03.2017

Принята к печати: 27.04.2017

Совершенствование реанимационной помощи недоношенным позволило повысить их выживаемость. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является значимым осложнением маловесных новорожденных. Выявление ранних предикторов заболевания позволит оптимизировать лечебную тактику и уменьшить частоту возникновения и тяжести БЛД. Частота БЛД варьирует от 5 до 97 %. Наиболее значимыми факторами риска и предикторами заболевания среди генетических и наследственных факторов являются: семейная бронхолегочная патология, соединительнотканная дисплазия, полиморфизм генов *VEGF*, *EPNX-113 Hiss*, *Nos3-786C*, *GCLC*, *58 T/C sod2*, наличие минорной аллели 460 гена *T (VEGF)*; клиническими и иммунологическими – незрелость легких, инфекция, нарушения альвеоляризации и васкуляризации легких, наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока; биохимическими – гипероксия, перекисное окисление липидов и снижение антиоксидантной защиты, нарушение соотношения ангиотензина-1/эндостатина; терапевтическими – перерастяжение легких в процессе вентиляции, отсутствие антиоксидантной протекции, недостаточная нутритивная поддержка. Современными методами диагностики БЛД являются клинические данные (наличие кислородозависимости на 28-е сутки жизни), рентгенологические признаки, выявленные при помощи рентгенологического исследования, рентгенкомпьютерной томографии и бронхофонографии. Несмотря на выявленные факторы риска и предикторы БЛД, большинство являются трудноопределимыми, не обеспечивают стопроцентный результат или обладают низкой предсказательной способностью, что требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия; недоношенные дети; факторы риска; предикторы.

RISK FACTORS, PREDICTORS AND CONTEMPORARY DIAGNOSTICS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

© D.V. Prometnoy¹, Yu.S. Aleksandrovich¹, I.I. Voronenko²

¹St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(3):142-150

Received: 20.03.2017

Accepted: 27.04.2017

Improving of resuscitation and intensive care of premature babies allowed their survival. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the significant complication of low-birth newborns. Identification of early predictors of disease can optimize of treatment and decrease of quantity of appearance and severity of BPD. Quantity of BPD is 5-97%. The significant predictors from hereditary and genetic factors are family bronchopulmonary pathology, dysplasia of connective tissue, gene polymorphism of *VEGF*, *EPNX-113 Hiss*, *Nos3-786C*, *GCLC*, *58 T/C sod2*, minore allele – 460 of *T*-gene (*VEGF*); from clinical and immunological factors – lung immaturity, alveolarization and vascularization disorders, hemodynamically significant ductus arteriosus; from biochemical factors – hyperoxy, lipid peroxidation and decreasing of antiperoxidation, disorder of angiotensin-1/endostatin; from therapeutic factors – overexertion of lungs during ventilation, avoiding of antiperoxid protection, insufficiency of nutrition. Contemporary methods of BPD diagnostic are clinical data (oxygen dependence at 28 days after birth), X-ray sings, identified by X-ray examination and tomography and bronchophonography. More of identified factors and predictors of BPD are difficult for examinations, haven't 100% result or low predictive power, that is why further study is needed.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; premature infants; risk factors; predictors.

Совершенствование неонатальной интенсивной терапии позволило повысить выживаемость глубоко-конедошенных новорожденных, одним из значимых осложнений у которых является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Раннее прогнозирование развития БЛД позволит своевременно оптимизировать лечебную тактику и улучшить результаты лечения, в связи с чем выделение и изучение ранних прогностических факторов является актуальным [15].

Частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) варьирует от 5 до 97 % у детей весом менее 1500 г при рождении, по данным зарубежных авторов [28, 30, 35], и от 11,4 до 21,1 % — отечественных [2, 22].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Факторы риска и предикторы БЛД можно разделить на наследственные и генетические, клиничко-морфологические и иммунологические, биохимические, а также факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия.

Наследственные и генетические факторы. Установлено, что развитие БЛД у одного из детей является предиктором развития заболевания у второго [41].

У больных с БЛД чаще встречаются дисплазии соединительной ткани [8]. Признаки соединительнотканного дисэмбриогенеза отмечались у 70 % родителей детей с БЛД [40]. При развитии фиброзных изменений в легких новорожденных выявлено преобладание синтеза коллагена I типа [43]. Увеличивают риск БЛД также бронхиальная астма в семье [14], принадлежность к белой расе и мужской пол [2, 11].

Внедрение генетических исследований в клиническую практику позволило выявить отдельные генетические маркеры БЛД. Риск развития заболевания на 9 % увеличивает носительство аллели *T* гена-460 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), участвующего в процессах роста и ремоделирования эндотелиальных клеток и васкуляризации легких [36]. Снижение экспрессии VEGF, рецепторов Flt-1, Tie-2, ангиопоэтина-1 и молекул межклеточной адгезии PECAM-1 приводит к нарушению альвеоляризации и ангиогенеза, формированию патологоанатомической картины, аналогичной БЛД [29]. Снижение уровня VEGF в бронхоальвеолярном лаваже может быть использовано для раннего (в первые 24 часа жизни) прогнозирования развития БЛД [27].

Установлена тесная связь между полиморфизмом генов *EPNX-113 Hiss*, *Nos3-786C* и развитием БЛД [20].

Увеличение содержания активных форм кислорода активирует перекисное окисление липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты недоношенных новорожденных, приводит к разрушению липидного биослоя мембран клеток легких и является фактором риска БЛД. У недоношенных с высоким риском БЛД чаще регистрировались минорные аллели — 129T *GCLCn-60T sod2* и полиморфные варианты генов *GCLC*, *58 T/C sod2*, которые способствовали снижению антиоксидантной защиты. Новорожденные с полиморфными вариантами генов *MnSOD* и *GCL* характеризовались высокой активностью перекисного окисления липидов, так как имели повышенный уровень супероксиддисмутазы и глутатиона в сыворотке крови, что способствовало повышению синтеза активных форм кислорода, активности матриксных металлопротеиназ и формированию фиброза. Определение однонуклеотидных замен в генах супероксиддисмутазы и глутаматцистеин-лигазы может быть использовано для прогнозирования риска БЛД. [17].

К клиничко-морфологическим и иммунологическим факторам риска относят незрелость легких у детей с гестационным возрастом менее 30 недель [34]. Значимым предиктором является инфекционный процесс в пренатальном периоде. Имеется связь между хориоамнионитом и БЛД недоношенных [44], у матерей таких детей отмечалась высокая частота эрозий шейки матки — 50 %, аднексита — 15,6 %, кольпита — 12,5 % [9]. Некоторые возбудители — *Chl. trachomatis*, *U. urealiticum*, *M. homini* и цитомегаловирус — имеют структурное сходство собственных мембран с мембранами клеток хозяина, что обуславливает их слабую иммуногенность, длительную персистенцию и развитие аутоиммунных процессов [9, 13, 32, 39]. В результате иммунного ответа продуцируются интерлейкины (IL)-1, 6, 8, 11, 16, фактор TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы, активируются факторы пульмонального роста и дифференцировки. IL-1 β стимулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты у новорожденных с инфекционной патологией, увеличивая уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода и эффективность фагоцитоза. В результате воздействия указанных факторов нарушаются альвеоляризация и васкуляризация, а сами эти факторы могут считаться предикторами БЛД [31, 38]. Повышение уровня TGF (tumor growth factor) также ассоциируется с указанными процессами [32].

Доказана решающая роль нейтрофилов в воспалительной реакции, а у недоношенных с БЛД количество нейтрофилов и макрофагов в жидкости

бронхоальвеолярного лаважа было существенно выше, чем у детей без БЛД. Данный феномен наблюдался сразу же после начала искусственной вентиляции легких и был связан с уменьшением количества циркулирующих нейтрофилов [44].

У детей с БЛД отмечалось снижение уровня противовоспалительного IL-10, который регулирует синтез провоспалительных цитокинов [44]. В то же время увеличение IL-10 > 50 пг/мл на первой неделе жизни является маркером тяжелой БЛД у маловесных новорожденных [12].

Активация провоспалительных маркеров — IL-1 β , IL-6, IL-8 и Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4 у новорожденных ягнят происходила в ответ на механическую вентиляцию легких с высокими дыхательными объемами [33].

Высокий риск возникновения и/или летальности при БЛД обусловлен не только повышенной концентрацией IL-1 β , но и сниженной IL-4, 17. Повышение IL-1 β и снижение IL-4 в пуповинной крови может быть маркером развития заболевания [19]. В аспирате больных с БЛД также увеличивается концентрация липоксигеназы, лейкотриена В₄, эластина, металлопротеиназ, фибронектина [14].

Инфекционный процесс в легких способствует инактивации сурфактанта, его вторичному дефициту и увеличению риска БЛД. БЛД, в свою очередь, ассоциируется с высоким риском бактериальных и микотических пневмоний с летальностью от 14 до 37,5 % [14].

Фактором риска развития БЛД является увеличение количества воспалительных клеток-продуцентов липидных медиаторов — PAF (фактора активации тромбоцитов), LT В₄ (лейкотриенов В₄), С₅а-компонента комплемента. Уровень LT С₄, D₄ и E₄ в 10–20 раз выше у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, который трансформировался в БЛД, по сравнению с детьми, у которых такой трансформации не произошло. Данные медиаторы привлекают и активируют полиморфноядерные лейкоциты, которые повреждают легочный сосудистый эндотелий, приводят к последующей утечке белков в мелкие дыхательные пути. Уровень PAF коррелирует с тяжестью БЛД и является одним из самых мощных липидных медиаторов, способных в малых концентрациях вызывать бронхоконстрикцию и сокращение гладких мышц сосудов [14]. Значительная продолжительность воспалительного процесса способствует неадекватному противовоспалительному ответу у недоношенных [46].

Вследствие легочного воспалительного процесса активируется TGF- β 1, который является маркером инициации пролиферации фибробластов, активности макрофагов, увеличивает транскрипцию фибро-

нектина и проколлагена, одновременно ингибируя синтез протеаз и повышая синтез антипротеаз. Имеется связь между повышением TGF- β 1 в мокроте и развитием БЛД [48].

Снижение уровня катехоламинов и функциональная недостаточность надпочечников, имеющиеся у недоношенных новорожденных, являются маркерами более тяжелого течения воспалительного процесса в легких и ухудшают прогноз БЛД [32].

В развитии БЛД значимое место отводится «васкулярной» гипотезе, согласно которой данное заболевание отражает нарушение эволюции легочного ангиогенеза с последующим нарушением развития альвеол [46]. Маркерами нарушения ангиогенеза могут быть ангиопоэтин-1 и эндостатин. Ангиогенез тесно связан с воспалением, поскольку продукция проангиогенного фактора — ангиопоэтина-1 регулируется не только VEGF, но и IL-1 β , TGF- β , TNF- α . Уровень последнего повышается при хроническом воспалении [5]. Ангиопоэтин-1 является основным агонистом рецептора тирозинкиназы, ингибирует апоптоз и оказывает митогенное действие на эндотелиальные клетки, стабилизирует лизинг кровеносных сосудов. В то же время, несмотря на повышение уровня провоспалительного TNF- α , имеются данные о снижении уровня ангиопоэтина-1 в трахеобронхиальном содержимом у детей с БЛД [45]. Эндостатин способствует активации антиангиогенных генов, подавляет пролиферацию эндотелия и обладает как анти-, так и проангиогенным эффектом. Соотношение эндостатина/ангиопоэтина-1 может являться ранним маркером БЛД, что подтверждено снижением указанного соотношения на 1, 3 и 15-й дни жизни у детей с БЛД [47].

Маркером БЛД является повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-2 и ММП-9 связаны с воспалительным поражением в легких. Они разрушают белки внеклеточного матрикса, вызывают образование сосудов, участвуют в активации и инактивации провоспалительных цитокинов, увеличивают миграцию воспалительных клеток, включая эндотелиальные клетки и макрофаги. Воспалительные цитокины, такие как IL-1 β , индуцируют синтез ММП-9, с увеличением которой повышается риск БЛД. В то же время у новорожденных мышей выявлено снижение активности ММП-9 в ответ на IL-1 β -индуцированное повреждение легких. Таким образом, ММП-9 может играть и защитную роль при воспалительном повреждении легких у новорожденных [37].

Предиктором развития классической формы БЛД и БЛД доношенных является микроаспирация желудочного содержимого. Показано, что протео-

литические ферменты и желудочный сок вызывают воспаление в дыхательных путях, повышение уровня IL-8, полиморфноядерных лейкоцитов, дегрануляцию нейтрофилов. Происходит повреждение слизистой дыхательных путей и развитие некардиогенного отека легких [3].

Фактором риска БЛД является открытый артериальный проток (ОАП), который отмечается у 55–66 % новорожденных с массой тела менее 1500 г. Лево-правый сброс при ОАП является причиной избыточного кровенаполнения легких и увеличения давления в легочной артерии. Повышенная проницаемость легочных капилляров недоношенных новорожденных и низкое онкотическое давление плазмы приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеол и инактивации сурфактанта [1, 10, 42].

Повторное позднее открытие ОАП ассоциировано с инфекционным процессом и повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α [10]. Именно с поздним (>7 суток жизни) повторным открытием протока связывают развитие БЛД. При этом применение нестероидных противовоспалительных препаратов для закрытия ОАП не снижает частоту БЛД [4, 26]. Учитывая это, возможно, фактором риска развития БЛД является не само наличие ОАП, а длительность его персистенции. Не исключено, что наличие ОАП может быть исключительно маркером незрелости, в том числе и легочной ткани.

Биохимические факторы. Как было отмечено выше, значимым для развития БЛД является активация процесса перекисного окисления липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [31]. С данным процессом связано повреждающее действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси [25]. Увеличивается проницаемость липидного биослоя мембран, происходит разобщение окисления и фосфорилирования, наступает энергетическое голодание клеток и их гибель. Ингаляция 90 % кислорода достоверно увеличивает частоту БЛД по сравнению с 30 % кислородом [49]. Токсическое действие кислорода приводит к гибели альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров, возникновению капиллярной дисплазии, подавлению альвеоляризации, развитию фиброза и легочной гипертензии [40]. Следует отметить, что развитие антиоксидантной системы происходит параллельно с сурфактантной в течение третьего триместра беременности, в связи с чем клеточные структуры легких недоношенных детей плохо защищены от внешних воздействий перекисных агентов [31].

Факторы риска, обусловленные побочными эффектами терапевтического воздействия. Выявлено негативное воздействие на легкие избыточного давления и дыхательного объема при проведении искусственной вентиляции легких [25]. В то же время снижение растяжимости альвеол, возникающее при дефиците сурфактанта, и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений обуславливают необходимость более агрессивных параметров вентиляции. Развитие интерстициальной эмфиземы при разрыве стенок терминальных отделов бронхиального дерева существенно повышает вероятность развития БЛД [15].

Предиктором развития БЛД является дефицит антиоксидантов — витамина А и Е. Повторные введения высоких доз витамина А в первые 4 недели жизни значительно снижают частоту БЛД, смерти и нейтрализуют токсическое действие кислорода у новорожденных крысят, а также восстанавливают альвеоляризацию, снижают патологический рост соединительной ткани у недоношенных ягнят с хроническим повреждением легких [32]. Несмотря на то что витамин Е является мембраностабилизатором, стимулирует продукцию антител за счет подавления функции Т-супрессоров, нормализует состояние клеточного и гуморального иммунитета и повышает фагоцитарную активность нейтрофилов [7], его назначение недоношенным детям не выявило значимого положительного влияния на развитие БЛД [50].

Значимым фактором развития БЛД является неадекватное питание. Снижение потребления энергетических субстратов в первые 21 день жизни приводило к уменьшению числа альвеол и снижению синтеза сурфактанта. Имеются данные о повышенных энергетических затратах на окисление глюкозы у детей с БЛД, получавших исключительно «обезжиренное» внутривенное питание [50]. Фактором риска является и введение больших объемов жидкости, которое ассоциируется с персистирующим ОАП и отеком легких [14].

Необходимо отметить, что наличие факторов риска развития БЛД не всегда коррелирует с высокой вероятностью ее возникновения и не позволяет точно прогнозировать возможный исход у конкретного ребенка, что свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения данной проблемы [18, 42].

ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Современная диагностика БЛД осуществляется на основании критериев Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD,

Таблица 1

Диагностические критерии бронхолегочной дисплазии

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
Время и условия оценки	36 недель постконцептуального возраста или при выписке домой	От 28-го до 56-го дня после рождения или при выписке домой
Терапия кислородом более 21 % в течение 28 дней и более		
Легкая бронхолегочная дисплазия	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая бронхолегочная дисплазия	Потребность в кислороде менее 30 % в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30 % на 56-й день или при выписке
<i>Примечание:</i> NCPAP (nasal controled positive airways pressure) — методика дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые канюли или назальную маску. Критерием кислородозависимости является потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом $SpO_2 \geq 90\%$		

США) 2001 г. (табл. 1) и Новой рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей 2008 г. [23, 24].

Клиническими критериями диагностики БЛД являются: необходимость респираторной поддержки на первой неделе жизни; кислородотерапия с концентрацией кислорода воздушной смеси более 21 % в возрасте 28 дней и старше; клиническая картина дыхательной недостаточности, симптомы обструкции в возрасте 28 дней и старше [24].

Рентгенологические критерии включают в себя повышение прозрачности (буллы) легочных полей, фиброз или интерстициальный отек легочной ткани [6]. В последнее время все более широко используется компьютерная томография органов грудной клетки с количественной оценкой тяжести заболевания по рентгенологическим признакам: степень пневматизации легочной ткани, распространенность пневмофиброза, сердечно-сосудистые изменения. Легкое течение заболевания соответствовало оценке 1–5 баллов, среднетяжелое — 6–10 баллов, тяжелое — 11–15 баллов [21].

Несмотря на большую диагностическую ценность компьютерной томографии по сравнению с традиционной рентгенографией органов грудной клетки, у метода существуют серьезные ограничения, обусловленные необходимостью перемещения ребенка во время исследования в неоптимальные для него условия — нарушение тепловой защиты недоношенного, притом что в настоящее время постоянству температуры и влажности в выхаживании недоношенных детей придается существенное значение.

Перспективным методом прогнозирования БЛД у новорожденных повышенного риска является бронхофонографическое исследование, основанное на регистрации шумов респираторного цикла, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей с последующим анализом и математической

обработкой частотных и временных характеристик спектра этих шумов, что позволяет оценить процессы нарушения бронхиальной проходимости. Установлено, что раннее выявление признаков бронхообструкции у детей 27–35 недель с респираторным дистресс-синдромом в виде увеличения показателей акустической работы дыхания говорит о высоком риске развития БЛД [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время установлено достаточное количество факторов риска и предикторов развития БЛД, однако большинство из них являются трудноопределимыми в клинической рутинной практике, не обеспечивают стопроцентный результат или обладают низкой предсказательной способностью, в связи с чем проблема выявления относительно доступных для выявления и высокоэффективных маркеров ранней диагностики заболевания требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Хубулава Г.Г., Чупаева О.Ю., и др. Применение ацетаминофена для облитерации гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 438–442. [Aleksandrovich JuS, Hubulava GG, Chupaeva OJu, et al. Acetaminophen administering in order to obliterate hemodynamically significant patent ductus arteriosus in neonates with extremely low birth weight. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2016;61(6):438-442. (In Russ.)]
2. Бронхолегочная дисплазия у детей: научно-практическая программа. – М., 2012. – 76 с. [Bronhologochnaja displazija u detej: nauchno-praktičeskaja programma. Moscow; 2012. 76 p. (In Russ.)]

3. Брыксина Е.Ю. Частота развития и особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. Актуальные вопросы медицины XXI века. Сборник статей Международной научно-практической конференции. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – С. 6–8. [Bryskina EYu. Chastota razvitiya i osobennosti techeniya bronkhologochnoy displazii u detey s mikroaspiratsiey zheludochnogo sodержimogo. Aktual'nye voprosy meditsiny XXI veka. (Conference proceedings) Ufa: RITs BashGU; 2014. P. 6-8. (In Russ.)]
4. Виноградова И.В. Нарушения адаптации кардиальной и респираторной систем у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Подходы к диагностике, лечению, профилактике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2015. [Vinogradova IV. Narusheniya adaptatsii kardial'noy i respiratornoy sistem u detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. Podkhody k diagnostike, lecheniyu, profilaktike [dissertation]. Nizhniy Novogorod; 2015. (In Russ.)]
5. Волосовец А.П., Абатуров Е.А., Агафонова Е.А. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей // Теоретична медицина. – 2010. – № 4. – С. 149–153. [Volosovets AP, Abaturov EA, Agafonova EA. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya i sovremennye metody lecheniya legochnoy arterial'noy gipertenzii u detey. *Teoretichna meditsina*. 2010;(4):149-153. (In Russ.)]
6. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 35–39. [Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK. Rabochaya klassifikatsiya osnovnykh klinicheskikh form bronkhologochnykh zabolevaniy u detey. *Tudnyy patsient*. 2009;7(1):35-39. (In Russ.)]
7. Захарова И.Н., Свинцицкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 45–47. [Zakharova IN, Svintsitskaya VI. Primenenie vitaminov-antioksidantov v pediatricheskoy praktike. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8):45-47. (In Russ.)]
8. Клименко Т.М., Агашков В.С. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1. – С. 115–120. [Klimenko TM, Agashkov VS. New in Definition of Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis in Newborns. *Child's health*. 2011;(1):115-120. (In Russ.)]
9. Кривцова Л.А., Оксеньчук Т.В., Павлинова Е.Б. Значение атипичных патогенов в исходе респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – № 3. – С. 37–40. [Krivtsova LA, Oksen'chuk TV, Pavlinova EB. Znachenie atipichnykh patogenov v iskhode respiratornogo distress-sindroma u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2011;(3):37-40. (In Russ.)]
10. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 57–65. [Kryuchko DS, Baybarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(2):57-65. (In Russ.)]
11. Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – № 3. – С. 37–41. [Lebedeva OV. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia development in neonates with very low and extremely low birth weight. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):37-41. (In Russ.)]
12. Лебедева О.В., Черкасов Н.С. Клинико-иммунологические маркеры тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 127–133. [Lebedeva OV, Cherkasov NS. Kliniko-immunologicheskie markery tyazheloy bronkhologochnoy displazii u nedonoshennykh detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;9(3):127-133. (In Russ.)]
13. Меньшикова О.В. Анализ заболеваемости населения микоплазменной и уреоплазменной инфекцией. Сборник трудов 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2008. – Т. 1. – С. 279–281. [Men'shikova OV. Analiz zabolevaemosti naseleniya mikoplazmennoy i ureaplazmennoy infektsiey. Sbornik trudov 73-y nauchnoy konferentsii KGMU i sessii Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN. (Conference proceedings) Kursk; 2008;1:279-281. (In Russ.)]
14. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: учебно-методическое пособие к изучению курса «Детские болезни». – М.: РУДН, 2009. [Ovsyannikov DYU. Bronkhologochnaya displaziya: uchebno-metodicheskoe posobie k izucheniyu kursa "Detskie bolezni". Moscow: RUDN; 2009. (In Russ.)]
15. Павлинова Е.Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы // Омский научный вестник. – 2011. – № 1. – С. 37–40. [Pavlinova EB. Bronchopulmonary dysplasia: a problem current state. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2011;(1):37-40. (In Russ.)]

16. Павлинова Е.Б., Оксеньчук Т.В., Кривцова Л.А. Бронхография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 123–129. [Pavlinova EB, Oksen'chuk TV, Krivtsova LA. Bronchography as a method for predicting outcomes of respiratory distress syndrome in premature newborns. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(4):123-129. (In Russ.)]
17. Павлинова Е.Б., Геппе Н.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Доктор. Ру. – 2012. – № 9. – С. 14–20. [Pavlinova EB, Geppe NA. Polymorphism of antioxidant enzyme genes and formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Doktor. Ru*. 2012;(9):14-20. (In Russ.)]
18. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синеви́ч О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 23–29. [Pavlinova EB, Krivtsova LA, Sinevich OYu. Prognozirovanie riska razvitiya bronkholegochnoy displazii u nedono-shennykh novorozhdennykh. *Pediatriya*. 2012;91(2): 23-29. (In Russ.)]
19. Павлюченко В.В. Изучение иммунологического статуса у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 64–68. [Pavlyuchenko VV. The study of the immunological status in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina*. 2012;2(4):64-68. (In Russ.)]
20. Панченко А.С. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 128. – № 5. – С. 93–95. [Panchenko AS. The role of gene polymorphism in the formation of bronchopulmonary dysplasia in newborns. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;128(5):93-95. (In Russ.)]
21. Пат. № 2401066 Российская Федерация, МПК А61В006/03. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии / Г.В. Яцык, И.В. Давыдова, О.В. Кустова, О.И. Симонова, Е.Н. Цыгина, И.Е. Смирнов; заявитель и патентообладатель Научный центр здоровья детей РАМН. № 2008152138/14. [Pat. No 2401066 Rossijskaja Federacija, МПК А61В006/03. Sposob ocenki stepeni tjazhesti bronholegochnoj displazii [Method of estimation of severity of bronchopulmonary dysplasia]. G.V. Jacyk, I.V. Davydova, O.V. Kustova, O.I. Simonova, E.N. Cygina, I.E. Smirnov; zajavitel' i patentoobladatel' Nauchnyj centr zdorov'ja detej RAMN. No 2008152138/14. (In Russ.)]
22. Саева О.В., Павлинова Е.Б. Динамика эпидемиологических показателей бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в крупном промышленном центре // Педиатрия. – 2015. – Т. 94. – № 4. – С. 184–188. [Saeva OV, Pavlinova EB. Epidemiological indicators dynamics of bronchopulmonary dysplasia in premature infants in a large industrial center in Russia. *Pediatriya*. 2015;94(4):184-188. (In Russ.)]
23. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Муратов Г.Р., и др. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 105–112. [Senatorova AS, Logvinova OL, Muratov GR, et al. Bronchopulmonary dysplasia in children. Modern view on the problem of diagnosis and treatment]. *Sovremennaya pediatriya*. 2010;(1):105-112. (In Russ.)]
24. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией / Союз педиатров России. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – 2014. – С. 31. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju detej s bronholegochnoj displazii. [Federal Clinical Recommendation on treatment of children with bronchopulmonary dysplasia. Sojuz pediatrov Rossii. Rossijskaja asociacija specialistov perinatal'noj mediciny. 2014. P. 31. (In Russ.)]
25. Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Chijenas V. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology. Baden-Baden Deutscher Wissenschafts-Verlag (DWV). 2015. 67 p.
26. Aranda JV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *American Journal of Perinatology*. 2009;26(3):235-45. doi: 10.1055/s-0028-1103515.
27. Been JV, et al. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2010;67(1):83-89. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c13276.
28. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2009;123(6):1562-1573. doi: 10.1542/peds.2008-1962.
29. Bhatt AJ, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1971-1980. doi: 10.1164/ajrcm.164.10.2101140.
30. Eriksson L, Haglund B, Odling V, et al. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmo-

- nary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49:665-672. doi: 10.1002/ppul.22881.
31. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clinic in Perinatal*. 1992;9(3):541-561.
 32. Hayes DD, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration*. 2010;79(5):425-436. doi: 10.1159/000242497.
 33. Hillman NH, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):575-581. doi: 10.1164/rccm.200701-0510C.
 34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-1729.
 35. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan. center variation. *Pediatrics*. 2006;118:1131-9. doi: 10.1542/peds.2005-2724.
 36. Kwintka P, et al. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*. 2008;64(6):682-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e318184edeb.
 37. Lukkarinen H, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency worsens lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(1):59-68. doi: 10.1165/rcmb.2008-0179OC.
 38. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol*. 2000;278(5):955-60.
 39. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014 Oct 1;106(4):337-347.
 40. Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics*. 1992;89:969-973.
 41. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996 Jun;20(3):206-9.
 42. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo Ch, et al. Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2016;4:33. Available: <https://www.researchgate.net/publication/299554677> (published online 31.03.2016).
 43. Shoemaker CT, et al. Elevated ratio of 1, 3-collagen in the lung of chronically ventilated neonates with respiratory distress. *Pediatric Research*. 1984;18(11):1176-8. doi: 10.1203/00006450-198411000-00025.
 44. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009;95(4):353-361. doi: 10.1159/000209301.
 45. Thebaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology*. 2007;91(4):291-297. doi: 10.1159/000101344.
 46. Thomas W, Speer CP. Современный взгляд на профилактику и лечение бронхолегочной дисплазии // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 50–60. [Thomas W, Speer CP. Preventive and therapeutic approaches for bronchopulmonary dysplasia – an update. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012;3(2):50-60. (In Russ.)]
 47. Thomas W, et al. Airway concentrations of angiotensin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death. *Pediatric Research*. 2009;65(4):468-73. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181991f35.
 48. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Biomarker Insights*. 2008;3:361-373.
 49. Vento M, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):439-49. doi: 10.1542/peds.2009-0434.
 50. Young TE. Nutritional support and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2007;27:75-78. doi: 10.1038/sj.jp.7211725.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Прометной – доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Information about the authors

Dmitry V. Prometnoy – Associate Professor. Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Юрий Станиславович Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Ирина Ивановна Вороненко – канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии, курс неонатологии. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

◆ Information about the authors

Yuri S. Alexandrovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru.

Irina I. Voronenko – MD, PhD, Assistant of Professor. Department of Pediatrics with the Course of Neonatology of the Faculty of Postgraduate Education. The Course of Neonatology. Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.