

Шим В.Р., Жубанышева К.Б., Байгазиева Г.Ж., Рахымбекова М.Ж., Муталхан Б. А.,
Джумабекова А.Б., Оналбаева Б.Ж.

^{1,2}Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы, Республика Казахстан
^{3,4,5,6}Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

*Контакты: Шим Виктор Робетович, viktorr-81@mail.ru, +7-777-396-57-45

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)

Резюме: В данном обзоре проведен анализ современной литературы по зарубежным и отечественным источникам о патофизиологии, механизмах развития бронхолегочной дисплазии (БЛД), эпидемиологии у детей, родившихся недоношенными. Даны и описаны патогенетические и симптоматические подходы к терапии БЛД на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, экстремально низкая масса тел (ЭНМТ), очень низкая масса тела (ОНМТ)

Актуальность. В последние десятилетия поиск эффективных методов предотвращения преждевременных родов не дал позитивных результатов, а количество недоношенных детей возрастает с каждым годом. Несмотря на серьезные усилия по минимизации вредных, но часто спасающих жизнь послеродовых вмешательств (таких как кислород, искусственная вентиляция легких и кортикостероиды), БЛД остается наиболее частым осложнением у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В настоящее время БЛД считается результатом aberrантной репаративной реакцией как на антенатальное повреждение, так и на повторяющееся постнатальное повреждение развивающихся легких, следовательно, развитие легких заметно нарушается и приводит к стойким заболеваниям дыхательных путей и легочных сосудов, которые могут повлиять на функцию легких у взрослых [2], которое возникает при нарушении процесса альвеоляризации - заключительной стадии развития легких [3,4].

Термин «бронхолегочная дисплазия» (БЛД) впервые был использован (Northway et al. в 1967 г.) для описания хронической формы повреждения легких, вызванной баротравмой и кислородным поражением у недоношенных детей, нуждающихся в механической вентиляции легких. [5]

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это многофакторное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных детей преимущественно у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. В патогенезе идет большое поражение терминальных отделов бронхов и легочной паренхимы, с последующим развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, которое проявляется кислород зависимой формой (в возрасте 28 суток жизни и старше), симптомами дыхательной недостаточности и бронхообструктивным синдромом (БОС), характеризующееся специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессированием клинических проявлений по мере роста и развития ребенка [6,58].

Как правило, для недоношенных детей с БЛД, которое зачастую приводит к хронизации процесса в легких, характерно длительное стационарное лечение и реабилитация, влекущее за собой значительные финансово-экономические затраты в здравоохранении [7].

Фенотип, наблюдаемый при БЛД, является конечным результатом сложного мультифакторного процесса, состоит из пре- и постнатальных факторов, ставящие под угрозу нормальное развитие незрелого легкого, а также определенные сроки и продолжительность воздействия этих факторов оказывают влияние на повреждение паренхимы легких [8,59,60]. Однако, распространенность БЛД у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении подтверждает тот факт, что гипоплазия легких или травма во время критического периода развития легочной ткани оказывает влияние на развитие бронхолегочной дисплазии [9,59,60].

Помимо недоношенности, есть ряд других причин, которые приводят к нарушению роста и развития альвеол, легочных сосудов, включая, помимо всего, механическую вентиляцию легких, кислородную токсичность, пре- и постнатальные инфекции, воспаление и различные формы гипотрофий. Доказано, что к снижению риска заболевания способствует генетическая предрасположенность.

Преждевременные роды (срок гестации <37 недель) являются обычным явлением и затрагивают 6–14% беременностей, в зависимости от страны [10; 11]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) - одно из наиболее частых и серьезных последствий преждевременных родов. БЛД поражает не менее четверти детей, рожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. Частота БЛД увеличивается с уменьшением срока беременности и веса при рождении [12]. Согласно данным различных сетей неонатальных исследований, частота БЛД у младенцев с очень низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении менее 1500 граммов) составляет от 40 до 68% [13]. Заболеваемость БЛД у выживших младенцев с гестационным возрастом менее или равным 28 недель была относительно стабильной и составляла примерно 40% за последние несколько десятилетий [5,10,11,12,52]. В настоящее время только в США ежегодно регистрируется около 10 000–15 000 новых случаев [13,14,51]. Прогрессирование и хронизация процесса в легких у недоношенных новорожденных способствует отсутствию эффективных методов лечения, предотвращающих повреждение легочной ткани.

У младенцев, родившихся на 22–24 неделе беременности почти у 80%, диагностируется БЛД, тогда как, рожденных на 28 неделе гестации, только у 20% младенцев развивается БЛД. Среди младенцев 95% детей с БЛД перинатальные факторы риска включают ограничение внутриутробного развития (ЗВУР), мужской пол, хориоамнионит, расовую или этническую принадлежность, генетические факторы и курение могут способствовать развитию БЛД [14,55]. Данные основных когортных исследований (таких как ELGAN, Канадская, Корейская, Вермонт-Оксфордская и Швейцарская

неонатальные сети, а также исследования, проведенные в Китае, Тайване и Индии демонстрируют распространенность БЛД на уровне 11-50%, широкий диапазон, связанный с различиями в критериях гестационного возраста или массы тела при рождении для диагноза БЛД [15,16,17,18,19,20,21,51,52,55]. Согласно европейским исследованиям диапазон заболевания составляет 10-73%. [22,23,24,56]. По данным Российской Федерации частота встречаемости БЛД составляет 12-22% (данные за 2005-2010 гг.) [26], тогда как по данным украинских исследований БЛД составляет 13-75% [27,28]. К другим факторам риска, связанным с БЛД, относятся мужской пол, низкая масса тела при рождении, европеоидная раса и наличие в семейном анамнезе бронхиальной астмы [25].

В настоящее время доказано, что у детей первых трех месяцев жизни смертность при бронхолегочной дисплазии составляет 4,1%, в грудном возрасте - 1,2-2,6% [7,30]. Наиболее частыми причинами летального исхода являются легочно-сердечная недостаточность (вследствие легочного сердца) и бронхолит, обусловленный риносинцитиальным вирусом, что приводит к обострению БЛД. Осложнения напрямую влияют на течение и прогноз заболевания (хроническая дыхательная недостаточность — 15-60%, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической — 8-65%, легочная гипертензия — 21-23%, легочное сердце — 4%, системная артериальная гипертензия — 13-43%, гипотрофия — 25-40%) [7,30,31,50,53,54]. Прогностически неблагоприятными факторами риска при бронхолегочной дисплазии является продолжительная ИВЛ (более 6 месяцев), внутри-желудочковые кровоизлияния в головном мозге, легочное сердце, необходимости оксигенотерапии у детей старше 1 года [7,30,31,50,54]. По мере роста и развития ребенка отмечается улучшение функционирования легких, нарушенные на ранних этапах бронхолегочной дисплазии, рост и развитие дыхательных путей и формирование новых альвеол приводит к регрессированию процесса. Повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей, длительные резидуальные рентгенологические изменения, способствуют развитию бронхообструктивного синдрома с частыми рецидивами заболевания, а также тяжелого течения РС-инфекции, так как она у них протекает в виде тяжелых бронхолитов, требующих терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, проведения оксигенотерапии, искусственной вентиляции легких. При тяжелом течении бронхолегочной дисплазии у некоторых детей развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхолит, локальный пневмосклероз), как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, сохраняющиеся в зрелом возрасте. Известно, что бронхолегочная дисплазия является предиктором раннего развития хронической обструктивной болезни легких у взрослых [30,31,53].

В современной перинатологии и педиатрии одной из актуальных проблем является не только выхаживание детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ на этапе родовспомогательных учреждений, но и их последующая абилитация. Данная категория пациентов составляют группу высокого риска младенческой смертности и формирования инвалидизирующей патологии [35,49,50,57]. Наблюдение данной группы детей всецело в настоящее время в большинстве стран возложено на кабинеты катамнеза. Проблема реабилитации и ведения детей требует углубленного изучения и разработки организации медицинской помощи глубоко недоношенным детям [36,37,38, 54,56,58]. Основной задачей кабинета катамнеза является наблюдение за детьми с перинатальной патологией с целью проведения комплекса мероприятий, направленных на гармоничное физическое и психическое развитие, контроля реабилитации и абилитации недоношенных детей и их адаптации в общество, а также снижения инвалидизации данной категории.

Непосредственное влияние на течение и прогноз заболевания оказывает распространенность и тяжесть поражения легких. У детей с бронхолегочной дисплазией отмечается склонность к частым респираторным заболеваниям, как правило, с тяжелым течением, с частыми периодами обострения и различными респираторными осложнениями (БОС, пневмония).

По мере роста и развития дыхательных путей и формирования новых альвеол улучшается функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД. Нормализация клинико-функциональных показателей легких происходит лишь к 7-10-му году жизни. Резидуальные рентгенологические изменения, повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей протекают длительно, тем самым, способствуя развитию БОС (обострений заболевания). БЛД может приводить или провоцирует развитие рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхолита, пневмонии, ателектазов, бронхиальной астмы [32,33, 34,49,50,53].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) - это хроническое заболевание легких у недоношенных новорожденных, которое возникает в результате дисбаланса между повреждением легкого и восстановлением в развивающемся легком. БЛД является наиболее частым респираторным заболеванием у недоношенных детей, которым ежегодно страдает около 10 000 новорожденных в Соединенных Штатах. Смертность в первый год жизни у детей, которые в 36 недель постконцептуального возраста находятся на искусственной вентиляции, достигает 20-30%. Младенцы, у которых развивается легочная артериальная гипертензия, также подвергаются более высокому риску смертности в течение первого года жизни.

Дети с бронхолегочной дисплазией в 3-4 раза чаще страдают нарушениями роста и неврологической патологией. В течение нескольких лет у них повышен риск развития астмы в более позднем возрасте, а также развития инфекций нижних дыхательных путей, в частности пневмонии, а при возникновении инфекции может быстро развиваться дыхательная инфекция.

С учетом того, что за пределами стран бывших союзных республик не развита первичная медико-санитарная помощь, наблюдение детей проводятся врачами профильных клиник (междисциплинарная помощь) в течение 2-х лет: на 1-ом году ежеквартально, на 2-ой год - 1 раз в полугодие [39,40,5,41,42,49].

Практика проведения систематических осмотров детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, перенесшие критические состояния в раннем неонатальном периоде давно принята во всем мире. Основным приоритетным направлением в перинатологии является наблюдение новорожденных из групп риска: недоношенных, маловесных, а также доношенных детей с различной патологией.

Катамнестическое наблюдение - новая, более эффективная форма организации медицинской помощи новорожденным из групп высокого риска. Кабинет катамнеза организован для оказания высококвалифицированной специализированной медицинской помощи глубоко недоношенным детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также детям, перенесшим критические состояния в раннем неонатальном периоде.

Основной целью работы кабинета катамнеза является профилактика различных хронических заболеваний, связанных с врожденной и перинатальной патологией, ранняя диагностика этих заболеваний, а также устранение проблем, препятствующих нормальному росту и развитию детей.

Диспансерное наблюдение детей с БЛД предусматривает дифференцированное ведение больных в зависимости от формы, периода и тяжести заболевания, особенностей его клинического течения, развития осложнений. Российские специалисты представляют [67], что амбулаторный этап наблюдения включает, обязательный контроль физического и нервно-психического развития, лечение сопутствующей патологии на протяжении первых трех лет жизни 1- раза в год в зависимости от степени тяжести.

Основная роль принадлежит врачу пульмонологу, решающий вопрос о дальнейшие тактики ведения данной категории детей. Так же рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки 1 раз в год и компьютерную томография - по показаниям. Наблюдение пульмонологом детей старше трех лет определяется исходом заболевания к данному возрасту. В научно- практическом симпозиуме, посвящённой вопросам бронхолегочной дисплазии (Москве, 2012 г.) была предложена и принята пульмонологами концепция ведения детей с БЛД в зависимости от тяжести БЛД (табл.№1).

Длительность и частота наблюдения пульмонологом в зависимости от тяжести БЛД

Таблица 1

Тяжесть БЛД	Возраст	
	до 1 года	до 3-х лет
Легкая	1 раз в 3—6 месяцев	по необходимости
Среднетяжелая/тяжелая	Ежемесячно	1 раз в 3—6 месяцев

Врач-пульмонолог составляет план наблюдения и кратность дополнительных обследований, показания для консультаций узких специалистов, осуществляет комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий взаимодействуя с участковым педиатром и другими профильными специалистами, решает вопросов оформления МСЭК, проводит оценку состояния здоровья детей с бронхолегочной патологией к трехлетнему возрасту.

Особого внимания заслуживают дети со средне-тяжелой и тяжелой формой БЛД и наличием осложнений, получающие базисную терапию и терапию кислородом. Кроме того, на данном симпозиуме определены необходимые исследования и частота исследований на амбулаторном уровне у детей старше 5 лет перенесших БЛД (табл.№2) [Бронхолегочная дисплазия, научно-практическая программа. Москва, 2012 г.]

Необходимые исследования у детей с БЛД на амбулаторном этапе

Таблица 2

Исследования	Частота	Комментарии
Общий анализ крови	2 раза в год	чаще у недоношенных детей с анемией
Пульсоксиметрия, определение газового состава крови	по показаниям	при обострениях заболевания, персистирующих симптомах ХДН у детей с тяжелой БЛД во время каждого посещения
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 6—12 месяцев	Проводится при выписке, обострениях заболевания, в возрасте 6—12 месяцев у детей с тяжелой БЛД. До достижения трехлетнего возраста при среднетяжелой, тяжелой БЛД - ежегодно
Компьютерная томография органов грудной клетки	по показаниям	при задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхоолита в исходе БЛД, врожденные пороки развития легких
Электрокардиография	2 раза в год	при развитии легочной гипертензии контроля ее лечения проводится чаще
Эхокардиография с определением давления в легочной артерии	1 раз в 3—6 месяцев	
Измерение артериального давления	1 раз в 3—6 месяцев	при каждом посещения с целью раннего выявления развития артериальной гипертензии
Бронхофонография с бронхолитической пробой	1 раз в год	при затяжном течении, при проявлениях бронхиальной обструкции, предшествующие длительную ремиссию, клинико—anamnestических признаках атопического генеза
Спирометрия*	1 раз в год	
Аллергологическое обследование	по показаниям	

Помимо динамического наблюдения на амбулаторном уровне детям с БЛД в Белоруссии рекомендуют щадящие методы закаливания [68]. Огромное значение Американская академия педиатрии придает поддержке семьи с учетом образования родителей, первичной медицинской помощи, оценке нерешенных проблем, разработке плана и ухода на

дому, выявление и мобилизация служб наблюдения и последующего наблюдения и лечения. Перед выпиской из стационара родители получают полный инструктаж и тестирование перед медицинским персоналом [64]. В РФ существует выездная паллиативная служба, имеющая медицинские и немедицинские специалисты, имеющие опыт работы с данной категорией детей [62]. Дети с БЛД склонны к рецидивирующему воспалению легких, бактериальной колонизации, что подвергает их риску тяжелых респираторно-синцитиальных вирусных инфекций, требующих интенсивной терапии и респираторной поддержки. Инфекция респираторно-синцитиальным вирусом вызывает острую инфекцию легких у младенцев и детей младшего возраста во всем мире, что приводит к значительной заболеваемости и смертности. В течение сезона респираторных вирусных заболеваний у детей с БЛД чаще возникает потребность в госпитализации и ухудшение функции легких. В настоящее время специфического лечения БЛД не существует, поэтому важна профилактика осложнений из-за возможной инфекции в эпидемиологический сезон. Профилактика РСВ-инфекции - основным этиологическим фактором обострений БЛД являются вирусные инфекции, ведущая роль принадлежит респираторно-синцитиальному вирусу.

В РК для профилактики обострения БОС всем недоношенным новорожденным, родившимся до 35 недели гестации с диагнозом БЛД проводят введение «Паливизумаба» в 6 месячном возрасте, в возрасте до 2-х лет, нуждающихся в лечении БЛД в течение последних 6 месяцев; в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми ВПС (№Протокол БЛД РК). Препарат «Паливизумаб» представляет собой гуманизированные моноклональные антитела класса G, специфичные к белку с выраженным ингибирующим действием на штаммы РСВ. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 месяц в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой RSV (с октября-декабря до марта-апреля). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости [67].

Американская Академия Педиатрии детям, родившихся при сроке гестации менее 29 недель рекомендуют проводить вакцинацию от РС-вируса в течение года, а недоношенным детям родившихся при сроке гестации более 29 недель и старше вакцинация не предусмотрена [63,64].

Катамнестическое наблюдение - новая, более эффективная форма организации медицинской помощи новорожденным из группы риска.

Впервые кабинеты катамнеза появились в Российской Федерации в 1995 году и был создан усилиями министерства департамента здравоохранения города Москвы и двух кафедр - кафедрой неонатологии и кафедрой педиатрии, и был призван помочь тем детям, которые выписались из отделения патологии новорожденных и сохраняют определенные проблемы в дальнейшем. Там получают врачебную помощь, и не только врачебную, но и консультативно-психологическую, и реабилитационную в условиях непосредственно Филатовской больницы. В настоящее время кабинеты катамнеза имеются во многих крупных городах Российской Федерации, где получают врачебную помощь, и не только врачебную, но и консультативно-психологическую, и реабилитационную в условиях больницы. В настоящее время кабинеты катамнеза имеются во многих крупных городах Российской Федерации.

В городе Алматы, данная служба начала функционировать только с 2017 года на базе Центра Перинатологии и Детской Кардиохирургии, а с 2018 года на базе Городского Перинатального Центра, которые организованы Управлением Здравоохранения. Врачи кабинета занимаются профилактикой различных хронических заболеваний, связанных с врожденной и перинатальной патологией и ранней диагностикой проблем, препятствующих нормальному росту и развитию детей [45].

Мероприятия по раннему вмешательству, минимизируют уровень инвалидности и младенческой смертности. Данные меры нашли отражения в оперативном плане мероприятий по снижению младенческой и детской смертности в РК на 2019-2021 гг. Но на сегодняшний день, в нашем городе нет четких статистических данных о мониторинге выживаемости пациентов с БЛД и качестве жизни в первые годы жизни.

Следует отметить, что в структуру заболеваемости и смертности в перинатальном периоде БЛД как патология, не входит в статистический отчет как нозология причин младенческой смертности [65], в связи, с чем сложно определить частоту как заболеваемости, так смертности от БЛД [65,66].

Функционирование в крупном мегаполисе катамнестического наблюдения позволит усилить работу ПМСП, направленную на профилактику инвалидности, формирования хронической патологии, задержки нервно-психического и отклонений физического развития при обеспечении своевременной диагностики, лечения, профилактики, коррекции нарушений здоровья и абилитации детей при непрерывном, динамическом наблюдении педиатра, врачей-специалистов и активном участии родителей.

Кабинеты по наблюдению, обеспечат взаимодействие в работе медицинских организаций и их структурных подразделений, участвующих в динамическом наблюдении этих детей, возможность прогнозирования нарушений здоровья и планирования стратегии, профилактических и реабилитационно-оздоровительных действий на основе постоянно обновляемой объективной информации. Организационно кабинет катамнеза - это «клиника одного дня». На основании результатов проведенных клинических, функциональных и лабораторных исследований определяется дальнейшая тактика ведения ребенка в амбулаторных условиях или в стационаре.

Выводы:

Несмотря на то, что выживаемость глубоко недоношенных детей в перинатальный период выросла с 10% до 70%, показатели по инвалидности и смертности, качество их жизни в последующие годы в разных странах остается еще недостаточно изученным. Так, в РК данные по инвалидности детей имеются только в разрезе общей популяции, так как данная область медицины не имеет четкой структурируемости и не поставлена на должном уровне. Как правило, после выписки, недоношенные БЛД не наблюдаются регулярно, возможно, связано с тем, что пациенты проживают за пределами крупного мегаполиса. Детям перенесших БЛД должна быть создана четкая система ведения в амбулаторных условиях, педиатры и ВОП должны знать, как проводить реабилитацию и наблюдения данной категории больных [47].

Несмотря на то, что изучение БЛД у детей, проводится в течение многих лет, до настоящего времени, к сожалению, все еще нет окончательной ясности по вопросу организации качественной медико-социальной помощи, кроме того, его решение поможет снизить уровень инвалидизации, также повысить качество жизни детей с бронхолегочной патологией. [48,49].

Создание региональной модели оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, позволит достигнуть хороших результатов в выживании и абилитации данного контингента детей и улучшить показатели выживаемости и инвалидности.

Эффективность модели наблюдения, обеспечит функционирование системы оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи недоношенным новорожденным, начиная с этапа родов и до достижения ими трехлетнего возраста.

Недоношенность и БЛД дорого обходятся даже системам общественного здравоохранения. Эта стоимость, вероятно, возрастет в ближайшие годы, если частота и выживаемость недоношенных детей будут продолжать расти.

Приоритетной задачей должна стать разработка новых методов лечения и профилактических стратегий для снижения частоты ПРЛ и других заболеваний, связанных с недоношенностью. Углубленное изучение данной патологии поможет в оказании качественной медико-социальной и психологической поддержки родителей, воспитывающих больного ребенка, доступности лечебно-диагностической помощи, организации кабинетов катамнеза, оказывающих наблюдение и ведение пациентов и разработке государственных программ по улучшению качества жизни данной категории детей и интеграцию их в общество.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Об утверждении Плана мероприятий по переходу Республики Казахстан на критерии живорождения и мертворождения, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения. Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 1 марта 2006 года N 38-р.
- 2 Jobe AH. Механизмы поражения легких и бронхолегочной дисплазии. *Am J Perinatol.* 2016; 33 (11): 1076 – 1078.
- 3 Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(3):145–157.
- 4 Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):306–314; Bernard Thébaud^{1,2}, Kara N Goss³, Matthew Laughon⁴, Jeffrey A Whitsett⁵, Steven H Abman⁶, Robin H Steinhorn⁷, Judy L Aschner^{8,9}, Peter G Davis¹⁰, Sharon A McGrath-Morrow¹¹, Roger F Soll¹², Alan H Jobe⁵ Bronchopulmonary dysplasia. 2019 Nov 14;5(1):78.doi: 10.1038/s41572-019-0127-7.
- 5 Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Заболевание легких после респираторной терапии болезни гиалиновых мембран. *Бронхолегочная дисплазия. //Медицинский журнал Новой Англии.* - 1967, 16 февраля.
- 6 А.А. Баранова, Л.С. Намазова-Баранова, И.В.Давыдова. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. - М.: ПедиатрЪ, 2013. – 176 с.
- 7 Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. Csaba Siffel, Kristin D. Kistler, Juliana F. M. Lewis & Sujata P. Sarda. Received 14 Jun 2019, Accepted 17 Jul 2019, Published online: 09 Aug 2019.
- 8 Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946-1955. DOI: 10.1056 / NEJMra067279.
- 9 Bankalari E., Claire N., Sosenko I.R. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definitions. *Semin. Neonatol.* 2003; 8: 63-71. DOI: 10.1016 / S1084-2756 (02) 00192-6.
- 10 Zeitlin, J. et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* **120**, 1356–1365 (2013).
- 11 Ferre, C., Callaghan, W., Olson, C., Sharma, A. & Barfield, W. Effects of maternal age and age-specific preterm birth rates on overall preterm birth rates - United States, 2007 and 2014. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* **65**, 1181–1184 (2016).
- 12 Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Erik A., Jensen¹, Barbara Schmidt Review *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Mar;100(3):145-57.doi: 10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17.
- 13 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD, Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010 Sep.
- 14 Bronchopulmonary dysplasia. Bernard Thébaud, Kara N. Goss, Matthew Laughon, Jeffrey A. Whitsett, Steven H. Abman, Robin H. Steinhorn, Judy L. Aschner, Peter G. Davis, Sharon A. McGrath-Morrow, Roger F. Soll & Alan H. Jobe. *Nature Reviews Disease Primers* volume 5, Article number: 78 (2019) Cite this article.
- 15 Adams, M. et al. Variability of very low birth weight infant outcome and practice in Swiss and US neonatal units. *Pediatrics* 141, e20173436 (2018).
- 16 Bhunwal, S., Mukhopadhyay, K., Bhattacharya, S., Dey, P. & Dhaliwal, L. K. Bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates in a level III neonatal unit in India. *Indian Pediatr.* 55, 211–215 (2018).
- 17 Bose, C. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 124, e450–e458 (2009).
- 18 Isayama, T. et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 171, 271–279 (2017).
- 19 These data from the Canadian Neonatal Network identified the use of oxygen and/or respiratory support as a better indicator of chronic respiratory insufficiency than oxygen alone, and that assessment at term equivalent (40 weeks post-menstrual age) increases the predictive value.
- 20 Lee, J. H., Noh, O. K., Chang, Y. S. & Korean Neonatal Network. Neonatal outcomes of very low birth weight infants in Korean Neonatal Network from 2013 to 2016. *J. Korean Med. Sci.* 34, e40 (2019).
- 21 Su, B. H. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr. Neonatol.* 56, 46–52 (2015).

- 22 Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12):1587–1593.
- 23 García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, et al. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120–129.
- 24 EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301(21):2225–2233.
- 25 Jensen EA, Schmidt B, Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014 Mar.
- 26 Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией, Союз педиатров России, РАСПМ, 2014, 31с/
- 27 Охотникова Е. Н., Шарикадзе Е. В. Бронхолегочная дисплазия у детей. *Здоровье Украины*. 2011. № 1 (16), март. С. 36–38.
- 28 Шунько Е. Е. Неонатология, 2014 г.
- 29 Бронхолегочная дисплазия, научно-практическая программа. профессор, д. м. н. Антонов А. Г., профессор, д. м. н. Богданова А. В., д. м. н. Бойцова Е. В. и др., Москва, 2012 г.
- 30 Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Н. Володин⁴, И.В. Давыдова^{1, 3}, Д.Ю. Овсянников⁵, Д.О. Иванов⁶, Е.В. Бойцова⁷, Г.В. Яцык¹, А.Г. Антонов⁸, О.В. Ионов⁸, А.Ю. Рындин⁸, В.А. Гребенников², И.Г. Солдатова², А.И. Чубарова², Ж.: «Педиатрическая фармакология», 2016 г., том 13, № 4, стр. 319–333.
- 31 Павлинова Е. Б., Сахипова Г. А. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 34–38.
- 32 Бойцова Е. В., Богданова А. В., Овсянников Д. Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2013. Т. 5. № 1. С. 5–11.
- 33 Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю., Беяшова М. А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // *Педиатрия*. 2016. Т. 95. Вып. 1. С. 72–79.
- 34 А. А. Баранова, Л. С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. - М.: ПедиатрЪ, 2013. - 176 с.
- 35 Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела Е.А. Матвеева, А.И. Малышкина, Н.В. Харламова, О.М. Филькина, Т.В. Чаша, О.Н. Песикин, Т.П. Васильева ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава РФ, г. Иваново, Россия// *РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ*, 2018; 63:(6), с. 68–74.
- 36 Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо. Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М 2011; 70. [Intensive therapy and principles of nursing children with extremely low and very low birth weight. Methodical letter. E.N. Baybarina, D.N. Degtyarev (eds). Moscow 2011; 70 (in Russ)]
- 37 Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59(1): 40–45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2014; 59(1): 40–45. (in Russ)]
- 38 Малышкина А.И., Песикин О.Н., Назаров С.Б., Панова И.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Шилова Н.А., Матвеева Е.А., Рокотянская Е.А. Экстремально ранние преждевременные роды. Исходы для детей в условиях поэтапного оказания медицинской помощи. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2015; 1(7): 17–21. [Malyshkina A.I., Pesikin O.N., Nazarov S.B., Panova I.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Shilova N.A., Matveeva E.A., Rokotyanskaya E.A. Extremely early premature birth. Outcomes for children in the conditions of medical care. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Obstetrics and gynecology: news, opinions, training)* 2015; 1 (7): 17–21. (in Russ)]
- 39 Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *Педиатр (Barc)*. 2016; 84: 61.
- 40 Anita Bhandari ¹, Howard Panitch ² An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia.// *Semin Perinatol*. 2018 Nov;42(7):471-477.
- 41 Abman SH et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. // *J. Pediatr* 181, 12–28.e1 (2017).
- 42 Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia Steven H. Abman, MD¹, Joseph M. Collaco, MD, PhD², Edward G. Shepherd, MD³, Martin Keszler, MD⁴, «On behalf of the Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative*Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia», *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*, February 2017, vol.12-29.
- 43 И.И. Закиров, А.И. Сафина. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми на первом году жизни в детской поликлинике. // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. - Том 6, Вып. 1. – С. 68–76.
- 44 Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) By Arcangela Lattari Balest, MD, University of Pittsburgh, School of Medicine Last full review/revision Oct 2019| Content last modified Oct 2019.
- 45 [inform.kzhttps://www.inform.kz/ru/novoe-oborudovanie-dlya-vyhazhivaniya-nedonoshennyh-poluchili-vrachi-almaty_a3144378](https://www.inform.kz/ru/novoe-oborudovanie-dlya-vyhazhivaniya-nedonoshennyh-poluchili-vrachi-almaty_a3144378).
- 46 Бронхолегочная дисплазия у детей Сахыпова Г.А. (Сургутский государственный университет, ректор – д.п.н., проф. С.М. Косенок) *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2016, № 6 стр. 5–9.
- 47 <https://liter.kz/9831-meditsinskaya-reabilitatsiya-novorogdennyh-ostanetsya-besplatnoy/>
- 48 Т.Х. Хабиева, Е.С. Утеулиев, С. Сайранкызы Казахстанский Медицинский университет «ВШОЗ» организация качественной медико-социальной помощи в катамнезе детям с бронхолегочной дисплазией (литературный обзор) . *Вестник КазНМУ*, №1, 2018 г., стр.416–419.
- 49 Zeitlin J et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 120, 1356–1365 (2013).
- 50 Stoll BJ et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126, 443–456 (2010).

- 51 Adams M et al. Variability of very low birth weight infant outcome and practice in Swiss and US neonatal units. *Pediatrics* 141, e20173436 (2018).
- 52 Bhunwal S, Mukhopadhyay K, Bhattacharya S, Dey P & Dhaliwal LK Bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates in a level III neonatal unit in India. *Indian Pediatr.* 55, 211–215 (2018).
- 53 Stoll BJ et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA* 314, 1039–1051 (2015).
- 54 Younge N et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N. Engl. J. Med* 376, 617–628 (2017).
- 55 McEvoy CT & Spindel ER Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatr. Respir. Rev* 21, 27–33 (2017).
- 56 Morrow LA et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 196, 364–374 (2017).
- 57 Bhandari V et al. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: when things do not match up, it is only the beginning. *J. Pediatr* 208, 298–299 (2019).
- 58 Lal CV, Bhandari V & Ambalavanan N Genomics, microbiomics, proteomics, and metabolomics in bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol* 42, 425–431 (2018).
- 59 Parad RB et al. Role of genetic susceptibility in the development of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr* 203, 234–241.e2 (2018).
- 60 Torgerson DG et al. Происхождение и генетические ассоциации с бронхолегочной дисплазией у недоношенных детей. *Am. J. Physiol. Легочная клетка. Мол. Physiol* 315, L858 – L869 (2018).
- 61 Тяжелая бронхолегочная дисплазия: Медицинское сопровождение на дому/ Савва Н.Н., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. и др.; под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.Н. Саввы. – М. «Издательство «Проспект», 2020 г. – 120 с.:ил.
- 62 Outpatient Care of the Premature Infant AMY LaHOOD, MD, and CATHY A. BRYANT, MD, St. Vincent Family Medicine Residency Program, Indianapolis, Indiana. *Am Fam Physician.* 2007 Oct 15;76(8):1159-1164.
- 63 Common Questions About Outpatient Care of Premature Infants ROBERT L. GAUER, MD, Womack Army Medical Center, Fort Bragg, North Carolina JEFFREY BURKET, MD, General Leonard Wood Army Community Hospital, Fort Leonard Wood, Missouri ERIC HOROWITZ, MD, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina *Am Fam Physician.* 2014 Aug 15;90(4):244-251.
- 64 Дети Казахстана, статистический сборник, Астана, 2017 г.
- 65 Г.М. Абдуллаева, Ш.К. Батырханов. Новые возможности выхаживания и абилитации недоношенных детей. // *Ульяновский медико-биологический журнал.* - №4. – 2017. - С.76-82.
- 66 Клинический протокол диагностики и лечения бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» ноября 2015 года Протокол № 18.
- 67 Бронхолегочная дисплазия у детей в стадии хронической болезни. Козарезов С.Н., Войтович Т.Н., учебно-методическое пособие. Минск, БГМУ, 2009 г.).