



Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Левандовский Е.В. ✉

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Современные представления о бронхолегочной дисплазии (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Улезко Е.А.; редактирование и обработка материала – Девялтовская М.Г.; сбор материала, написание текста – Левандовский Е.В.

Подана: 23.12.2021

Принята: 13.06.2022

Контакты: lewandowski10mg@gmail.com

Резюме

Определение бронхолегочной дисплазии являлось предметом обсуждений с тех пор, как были предложены первоначальные критерии диагностики. С течением времени и развитием новых технологий критерии диагностики претерпели ряд существенных изменений. Использование сурфактант-заместительной терапии, совершенствование техник выхаживания недоношенных новорожденных детей, модернизация отделений реанимации, эволюция технологий мониторинга состояния кислотно-щелочной системы и определения уровней газов крови, широкое применение метода компьютерной томографии, глубокие познания в патофизиологии и патогенезе развития и течения заболевания способствовали постоянной модернизации понимания проблематики бронхолегочной дисплазии как на уровнях диагностики и терапии, так и на классификационных и семантических уровнях. В статье представлены последние данные анализа мировых литературных источников о бронхолегочной дисплазии как самостоятельной нозологической единице.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, новорожденные дети, дети грудного возраста

Ulezko A., Devyaltouskaya M., Levandouski Y. ✉

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Current Understanding of Bronchopulmonary Dysplasia (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Ulezko E.; editing and processing of the material – Devyaltouskaya M.; collection of material, writing the text – Levandouski Y.

Submitted: 23.12.2021

Accepted: 13.06.2022

Contacts: lewandowski10mg@gmail.com

Abstract

The definition of bronchopulmonary dysplasia has been the subject of debate since the original diagnostic criteria were proposed. With the passage of time and the development of new technologies, the diagnostic criteria have undergone a number of significant changes. The era of surfactant replacement therapy, improvement of nursing techniques for premature infants, modernization of intensive care units, evolution of acid-base system monitoring and blood gas levels, widespread introduction and use of computed tomography, profound knowledge of pathophysiology and pathogenesis of the development and course of the disease – all this has contributed to the continuous modernization of understanding of bronchopulmonary dysplasia, both at the diagnostic and therapy levels and at classification. The article presents the latest data of the world literature analysis of bronchopulmonary dysplasia as an independent nosological unit.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, newborn children, infants

■ ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это термин, введенный в 1967 году для описания клинических, патологических и рентгенографических изменений со стороны легочной ткани у недоношенных детей, которым требуется длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и кислородная поддержка. Первоначально у недоношенных детей развивалась болезнь гиалиновых мембран, и, несмотря на высокий уровень смертности, у выживших наблюдались грубые изменения слизистой оболочки альвеол и сосудов из-за длительного воздействия высокого давления кислородной смеси в аппарате искусственной вентиляции легких [1]. С переходом к сурфактант-заместительной терапии профилактические стратегии на этапах формирования и течения БЛД привели к существенному изменению патоморфологической картины заболевания и выделению «новой формы БЛД». Внедрение новых методов интенсивной терапии и принципов выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, в т. ч. профилактического и лечебного использования сурфактантных препаратов, способствовало появлению значительного числа детей с новой формой БЛД, имеющих некоторые клинико-рентгенологические особенности течения заболевания. В настоящее время, согласно

принятой рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, БЛД подразделяется на БЛД недоношенных (классическую и новую формы) и БЛД доношенных детей [2].

Определение

Термин БЛД является предметом обсуждений с тех пор, как были предложены первоначальные критерии диагностики [3–5]. Первоначальные критерии включали младенцев с потребностью в кислороде в течение 28 дней с сопутствующими рентгенографическими изменениями [5, 6]. Shennan и др. обнаружили, что критерий потребности в кислороде в течение первых 28 дней жизни имеет достаточно низкий вклад в диагностическую значимость БЛД по мере уменьшения срока гестации. Потребность в кислороде в 36 недель постконцептуального возраста имела гораздо большую диагностическую ценность, что явилось критерием для определения БЛД у недоношенных новорожденных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г [7]. Этот критерий также был принят Vermont Oxford Network (некоммерческое добровольное общество специалистов здравоохранения, работающих вместе как междисциплинарное сообщество в сфере неонатологической помощи) [8]. Тем не менее, на длительность использования кислорода в течение первых 28 дней жизни оказывают влияние различия в протоколах ведения пациентов в зависимости от оснащенности организации здравоохранения.

В 2001 году было предложено новое определение, обобщенное Jobe и Bancalari по результатам обсуждения на семинаре, организованном Национальным институтом здоровья (NIH) (табл. 1) [6]. Диагноз БЛД дифференцировался в зависимости от срока гестации. В случаях рождения ребенка в сроке гестации менее 32 недель БЛД выставлялась тем детям, которым была необходима кислородная поддержка (с концентрацией более 21%) в течение как минимум 28 дней с последующей оценкой в 36 недель постконцептуального возраста или переводом из отделения реанимации, в зависимости от того, что наступит раньше. При рождении в сроке более 32 недель гестации БЛД выставлялась тем детям, которым требовалась кислородная поддержка (с концентрацией менее 21%) в течение как минимум 28 дней с последующей оценкой в 56 дней постнатального возраста или переводом из отделения реанимации, в зависимости от того, что наступит раньше. При этих критериях у детей, не нуждающихся в кислороде, определялась «легкая степень БЛД». Средняя степень тяжести БЛД выставлялась новорожденным, которым требовалась концентрация кислорода менее 30%, тяжелая степень БЛД – детям, нуждающимся в ИВЛ с положительным или постоянным положительным давлением (PPV/CPAP), в ряде случаев с потребностью в кислороде $\geq 30\%$ [6].

Использование тех или иных критериев диагностики БЛД может привести к значительным различиям в частоте встречаемости БЛД. В 2005 году исследование Ehrenkranz и др. показало, что у 44% новорожденных была диагностирована БЛД, критериями диагностики которой служила кислородозависимость в 36 недель постконцептуального возраста, по сравнению с 77% при использовании критериев NIH [9]. Эти результаты были подтверждены Poindexter и др., которые обнаружили 10%-ную разницу в исключении диагноза БЛД между обоими критериями [10]. Несмотря на это, различные организации здравоохранения используют оба критерия для дифференцировки новорожденных с БЛД или без нее.

Таблица 1
Классификация БЛД
Table 1
Classification of bronchopulmonary dysplasia

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
Время и условия оценки	36 недель постконцептуального возраста или выписки домой (в зависимости от того, что наступит раньше)	От 28-го до 56-го дня после рождения или выписки домой (в зависимости от того, что наступит раньше)
Терапия кислородом более 21% в течение 28 дней и более		
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP в 36 недель или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

В одном из исследований опубликованы материалы сравнения критериев диагностики БЛД по NIH и Shennan. Заболеваемость БЛД по критериям NIH на 80% оказалась выше по сравнению с определением Shennan. Эта разница указывается и в других публикациях [9, 10].

С любым из критериев связаны определенные факторы риска: масса при рождении, гестационный возраст, мужской пол, внутриутробная инфекция, низкие оценки по шкале Апгар, интубация в родильном зале и дополнительные дозы сурфактанта. Новорожденные, классифицированные как не имеющие БЛД по критериям Shennan, чаще выписываются в кислородозависимом состоянии по сравнению с новорожденными, не имеющими БЛД по критериям NIH [9, 11].

За прошедшие годы критерии диагностики и лечения новорожденных, у которых развилась БЛД, значительно изменились с момента его первоначального описания Northway. Широкое применение в антенатальной практике стероидных препаратов и использование сурфактанта снизили развитие БЛД в группах риска [12]. Тем не менее, БЛД остается одной из основных причин смертности среди новорожденных детей с экстремально низкой массой тела.

Третье определение БЛД, так называемый физиологический критерий, было предложено в 2003 году. Новорожденные, которым требовалась ИВЛ с положительным давлением и $FiO_2 \geq 0,3$ в 36 недель постконцептуального возраста, классифицировались как БЛД, а новорожденные, которым требовался FiO_2 менее 0,3, должны были пройти тест на снижение кислорода в течение 2 недель на основе уровня сатурации [13]. Однако этот критерий не приобрел популярности. По сравнению с определением потребности в кислороде в 36 недель при БЛД, «физиологический критерий», учитывающий использование положительного давления при ИВЛ, выявил снижение частоты диагностики БЛД на 10% [14].

По определению XVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания 2008 года БЛД – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии, протекающих с преимущественным поражением бронхиол

и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол. БЛД проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризующейся специфичными рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [2].

В итоге изучения БЛД были сформулированы единые критерии диагностики: искусственная вентиляция легких на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP – англ., nose continious positive airway pressure); терапия кислородом в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость); дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода (насыщение крови кислородом $SpO_2 \leq 90\%$), развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, NCPAP) [15]. Рентгенологическими критериями явились: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения [6].

По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Осложнениями БЛД являются хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия.

Патогенез

Для осуществления эффективного газообмена необходима достаточная площадь поверхности легких, то есть достаточное количество зрелых альвеол и кровеносных сосудов, а также удовлетворительная толщина альвеолокапиллярного барьера. Эти изменения происходят на поздних стадиях развития легких, мешотчатой и альвеолярной, когда вторичная септация и созревание дистальных легочных капилляров увеличивают площадь поверхности и минимизируют расстояние между вдыхаемым воздухом и кровью, соответственно [16]. При БЛД этапы нормального развития легких грубо прерываются, что приводит к резкому падению эффективности газообмена и, как следствие, требует респираторной поддержки в виде вентиляции с положительным давлением и высокого уровня содержания кислорода [17, 18].

С развитием перинатальной и неонатальной помощи недоношенным новорожденным детям в виде применения антенатальных стероидов, постнатальной сурфактант-замещающей терапии и использования «щадящих» режимов ИВЛ патоморфологическая картина БЛД претерпела ряд существенных изменений. Классическая (старая) форма БЛД характеризуется гетерогенностью изменений с грубыми поражениями эпителия дыхательных путей, такими как сквамозная метаплазия, выраженная гиперплазия гладкой мускулатуры дыхательных путей, обширный фиброз альвеолярных перегородок и ремоделирование легочных артерий по гипертензивному типу [1, 19].

На основании морфологических данных Northway выделил 4 стадии развития заболевания. В первые 3 дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных. В течение последующих дней 1-й недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия

капилляров, развивается отек интерстиция, наблюдается некроз бронхиол, сквамозная метаплазия мерцательного эпителия, гипертрофия гладкой мускулатуры, отмечается инициальный септальный фиброз. На 2–3-й неделе (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхиолиту, развитию бронхиолоэктазов, гладкомышечной гипертрофии стенок бронхов, сосудов. Это является причиной развития легочной гипертензии и легочного сердца. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) [1, 20].

С другой стороны, современные (новые) формы БЛД характеризуются значительно меньшей гетерогенностью изменений с более диффузными изменениями, но менее выраженными со стороны альвеол, обедненным и дисморфичным сосудистым руслом и с редкими эпителиальными поражениями со значительно менее выраженной гиперплазией гладкой мускулатуры [21, 22].

Патогенез БЛД является сложным и многофакторным по своей природе. Факторы, которые негативно влияют на развитие легочных сосудов и альвеол и способствующие развитию БЛД, можно разделить на антенатальные, интранатальные и постнатальные.

1. Антенатальные факторы риска.

1.1. Генетическая предрасположенность к формированию БЛД.

В мировой литературе существуют данные исследований близнецов, свидетельствующие о том, что генетическая предрасположенность вносит достаточно весомый вклад в формирование БЛД [23]. Частота встречаемости БЛД средней и тяжелой степеней тяжести значительно выше у монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными близнецами, в то время как частота встречаемости легкой степени БЛД одинакова в обеих группах [24, 25]. С другой стороны, в популяционном исследовании не было выявлено ни одного геномного локуса, ассоциированного со средней или тяжелой формой БЛД [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что БЛД является гетерогенным заболеванием, которое является результатом воздействия множества механизмов, в том числе влияния генетических факторов.

1.2. Факторы, оказывающие негативный эффект на развитие плода и приводящие к задержке его развития.

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) повышает вероятность формирования БЛД [27–29]. Предполагается, что биологические механизмы, такие как нарушения со стороны фетоплацентарной системы и дефицит инсулиноподобного фактора роста соматомедина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – англ. vascular endothelial growth factor) и рецептора к VEGF, которые приводят к ЗВУР, могут также привести к задержке формирования легких плода [27]. Также не исключено влияние эпигенетических факторов, вызванных неблагоприятным течением внутриутробного периода, на способствование формированию БЛД.

1.3. Хориоамнионит.

Хориоамнионит – это воспаление хориона и амниона, оболочек, окружающих плод. Обычно он является причиной бактериальной инфекции. Единое мнение о том, повышает ли хориоамнионит вероятность формирования БЛД, до сих пор не сформировано, поскольку исследования не смогли последовательно определить связь между хориоамнионитом и БЛД [30–32].

1.4. Гипертензивные расстройства во время беременности.

Предполагается, что дисбаланс между про- и антиангиогенными медиаторами в пользу снижения ангиогенеза прерывает развитие легких при гипертензивных расстройствах, вызванных беременностью, включая гестационную гипертензию, преэклампсию и эклампсию [33]. Однако нет достоверных доказательств связи этих гипертензивных нарушений у беременных женщин с риском развития БЛД. Проспективное популяционное когортное исследование, включавшее 2697 недоношенных детей, родившихся до 32 недель гестации, продемонстрировало, что частота развития БЛД средней и тяжелой степеней тяжести была тесно связана со ЗВУР и вызванными беременностью гипертензивными нарушениями со ЗВУР, но не с изолированно вызванными беременностью гипертензивными нарушениями. Среди этих факторов риска ЗВУР была самым мощным фактором риска развития БЛД [34]. Аналогичное исследование провели Bose et al., где развитие БЛД было выявлено намного чаще у матерей с преэклампсией и ЗВУР, чем у матерей с преэклампсией без ЗВУР [27]. Эти исследования могут позволить предположить, что при отсутствии ЗВУР материнская гипертензия может не быть фактором риска развития БЛД.

1.5. Курение во время беременности.

Курение во время беременности связано с более высокой частотой преждевременных родов и их осложнений. Многие исследователи изучали, существует ли взаимосвязь между курением и БЛД. Популяционные когортные исследования в Италии, Германии и Канаде продемонстрировали, что у недоношенных детей, родившихся у курящих во время беременности матерей, повышен риск развития БЛД [35]. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что воздействие сигаретного дыма или никотина на беременных грызунов вызывает фенотипические изменения легких, идентичные тем, которые наблюдаются у младенцев с БЛД [36]. Эпигенетические изменения, плацентарная дисфункция, измененный метаболизм альвеолярных клеток II типа и дисрегуляция ангиогенеза – вот некоторые из предполагаемых механизмов, посредством которых сигаретный дым нарушает нормальное развитие и функцию легких [36, 37].

Также существуют исследования о вкладе других антенатальных факторов в формирование БЛД: перенесенные во время беременности анемия ($OR=1,48$), пиелонефрит ($OR=1,74$), угроза прерывания беременности ($OR=1,49$), маловодие ($OR=1,48$), длительный безводный промежуток ($OR=3,8$), оперативное родоразрешение ($OR=1,85$); течение неонатального периода на фоне РДС-синдрома ($OR=3,71$), тимомегалии ($OR=1,48$), анемии ($OR=11,33$) [38].

2. Интранатальные факторы риска.

2.1. Гестационный возраст и вес при рождении.

Недоношенность и низкий вес при рождении являются самыми мощными факторами риска развития БЛД, причем риск развития БЛД прямо пропорционален обоим факторам. Например, общая частота БЛД у младенцев, родившихся при сроке гестации 23 недели, составляет около 78%, из которых 58% развивают тяжелую форму БЛД, в то время как общая частота БЛД у младенцев, родившихся при сроке гестации 28 недель, составляет всего 23%, из которых только 8% развивают тяжелую форму БЛД [12]. В дополнение к структурной и функциональной незрелости, обусловленной преждевременными родами, воздействие рутинных реанимационных мероприятий, таких как подача кислорода и механическая вентиляция, приводит

к травматизации легочной паренхимы, которая может еще больше тормозить развитие легких из-за нарушения репаративных механизмов.

3. Постнатальные факторы риска.

3.1. Окислительный стресс и гипероксия.

Окислительный стресс, дисбаланс в состоянии прооксидантной и антиоксидантной систем, является одним из основных факторов риска развития БЛД. Важно понимать, что гипероксия – не единственный фактор, вызывающий окислительный стресс. Недоношенные дети подвержены высокому риску развития окислительного стресса из-за незрелой антиоксидантной защиты, повышенной восприимчивости к инфекциям и воспалению, а также воздействия свободного железа [39]. Окислительный стресс приводит к нарушению развития легких посредством механизмов, включающих нарушение передачи сигналов факторов роста, сборки внеклеточного матрикса, пролиферации клеток, апоптоза и ангиогенеза [18].

Гипероксия подразумевает, что снабжение тканей кислородом превышает их потребность, что, в свою очередь, повышает уровень кислорода в тканях, вызывая выработку токсичных уровней активных форм кислорода (АФК). Важно отметить, что уровень кислорода, определяющий нормоксию, гипоксию или гипероксию, может зависеть от контекста. Например, ткани мозга и мышц требуют различных уровней кислорода для нормального функционирования; является ли данный уровень кислорода нормоксией, гипоксией или гипероксией в этих тканях, определяется физиологическими или патологическими процессами, лежащими в их основе [40]. Аналогичным образом воздействие атмосферного кислорода (21% O₂) на только что родившихся недоношенных новорожденных может привести к гипероксии, поскольку они адаптированы к гипоксической среде (4% O₂) еще в плодном возрасте [41]. АФК, образующиеся при воздействии гипероксии, являются мощными окислителями, которые непосредственно повреждают компоненты клеток. Эти АФК в основном являются свободными радикалами, поэтому они высокореактивны и способны окислять липиды мембран, структурные белки, ферменты и нуклеиновые кислоты, что приводит к гибели клеток и повреждению тканей [40]. Кроме того, гипероксия увеличивает пролиферацию воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, в легкие посредством механизмов, которые влекут за собой повышенную выработку и экспрессию хемотаксических факторов. При воздействии гипероксии альвеолярные и интерстициальные макрофаги выделяют цитокины, которые в свою очередь активируют эндотелиальные клетки легких, эпителиальные клетки и фибробласты для производства дополнительных хемокинов, привлекающих нейтрофилы в легкие [42]. Патологическое воздействие острой гипероксии сначала приводит к повреждению и гибели эндотелиальных клеток, затем к повреждению эпителиальных клеток и нарушению альвеолярно-капиллярной мембраны, что вызывает альвеолярный отек и нарушение газообмена [43].

Хотя повышенный уровень кислорода часто используется в качестве терапии легочных нарушений у недоношенных новорожденных детей с гипоксической дыхательной недостаточностью, чрезмерное или длительное воздействие кислорода приводит к увеличению продукции АФК и экспрессии провоспалительных цитокинов [44]. Вызванные гипероксией АФК и воспаление вызывают повреждение и нарушают репаративные процессы в развивающихся легких, что в конечном итоге приводит к развитию БЛД [42]. Более того, система антиоксидантной защиты развивается

на поздних сроках беременности, что делает недоношенных новорожденных детей очень восприимчивыми к повреждению легких, вызванному гипероксией [45].

3.2. Искусственная вентиляция легких.

Патогенез вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ) сложен и определяется взаимодействием между настройками аппарата искусственной вентиляции легких и факторами, связанными с пациентом.

Баротравма, волюмотравма, ателектотравма и биотравма являются основными факторами, определяющими ВАПЛ. Баротравма – это повреждение легких, вызванное избыточным давлением в дыхательных путях, тогда как волюмотравма – это повреждение легочной ткани, вызванное перерастяжением альвеол при применении избыточных величин дыхательного объема. Исследования на животных демонстрируют, что степень растяжения альвеол является более важным медиатором повреждения легких, чем давление в дыхательных путях [46]. Например, высокое давление в дыхательных путях вызывает сильное повреждение легких у животных с неограниченными возможностями расширения легких, в то время как то же давление в дыхательных путях не вызывает повреждения легких у животных, у которых степень расширения легких ограничена сдавливанием грудной клетки и брюшной полости. Степень расширения легких определяется транспульмональным давлением, которое представляет собой разницу между альвеолярным и внутриплевральным давлением. Поэтому пиковое давление в дыхательных путях не всегда может быть прямо пропорционально давлению в легких или транспульмональному давлению. Физиология легких трубочек служит ярким примером этой концепции. Трубочки во время исполнения ноты могут создавать альвеолярное давление до 150 см водного столба, однако они также создают внутриплевральное давление до 140 см водного столба, поэтому давление в легких ($150 - 140 = 10$ см водного столба) является нормальным, и у них нет травмы легких [47]. Эти данные демонстрируют, что волюмотравма является более важным фактором, определяющим ВАПЛ. Поэтому важно избегать чрезмерных величин дыхательного объема (VT) у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, для предотвращения повреждения легких. Однако и волюмотравма, и баротравма могут быть взаимосвязаны из-за сложных взаимодействий между пациентом и аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Ателектотравма – повреждение спавшихся (ателектазированных) структур легких. Аппарат ИВЛ в фазе вдоха прикладывает к этим участкам большое механическое усилие, направленное на расправление стенок спавшихся альвеол. Указанное усилие значительно превышает давление в нормальных альвеолах. При отсутствии адекватного положительного давления в дыхательных путях (PEEP) с таким трудом растянутые альвеолы опять могут спастись на выдохе. Вследствие этого ателектотравма приобретает циклический характер, многократно повторяясь в соответствии с установленной на аппарате частотой дыхания. С другой стороны, исходя из закона Лапласа, доставляемый дыхательный объем идет по пути наименьшего сопротивления и преимущественно попадает в аэрированные легкие, а не в ателектатические, поскольку критическое давление расправления ниже в первых по сравнению со вторыми регионами легких. Такое неоднородное распределение дыхательного объема приводит к региональной волюмотравме относительно здоровых участков легких несмотря на то, что подаваемый дыхательный объем находится в нормальном диапазоне [48]. Поэтому использование адекватного положительного давления в конце

выдоха для предотвращения коллапса менее податливых альвеол в конце выдоха может предотвратить ателектатическую травму и связанные с ней последствия, такие как региональная волюмотравма. Биотравма – это повреждение легких, вызванное медиаторами воспалительной реакции, такими как хемокины и цитокины. Волюмотравма, баротравма, окислительный стресс и сепсис являются основными причинами биотравмы [49], что приводит к неконтролируемому воспалению и прерыванию развития легких. Важно понимать, что эти воспалительные реакции не обязательно должны ограничиваться только легкими; острое и массивное воспаление легких может привести к синдрому системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [50]. Этот патологический процесс может быть ошибочно принят за неонатальный сепсис, в результате чего эти пациенты подвергаются необоснованной антибиотикотерапии, что в свою очередь может изменить респираторный микробиом и парадоксальным образом усугубить повреждение легких.

Детерминанты ВАПЛ со стороны пациента включают предшествующее повреждение легких, воспаление легких и недостаточность сурфактанта, а также недоношенность. Недоношенные дети склонны к развитию ателектаза легких из-за анатомической и функциональной незрелости дыхательной системы [48]. Кроме того, у таких младенцев снижена эластичность легочной ткани из-за дефицита в легких зрелых коллагеновых и эластиновых волокон, сурфактанта и антиоксидантов. Поэтому у недоношенных детей чаще возникают биофизические и биохимические повреждения легких, когда они подвергаются такому воздействию, как ИВЛ. В целом ВАПЛ приводит к воспалительному каскаду, который нарушает сигнальные пути, участвующие в развитии и восстановлении легких, и способствует развитию БЛД [48]. Поэтому лучшей стратегией для предотвращения ВАПЛ является отказ от ИВЛ, если это возможно. Стратегии, направленные на снижение ВАПЛ и содействие росту и восстановлению легких, включают избегание чрезмерного дыхательного объема, обеспечение адекватного РЕЕР для предотвращения ателектазирования, минимизацию чрезмерного введения кислорода, предотвращение нозокомиальной инфекции и обеспечение хорошего питания. БЛД – многофакторное заболевание со сложной патофизиологией, поэтому важно избегать универсального подхода, чаще прибегать к индивидуальному подходу в ведении пациентов с БЛД.

3.3. Сепсис.

Многочисленные исследования демонстрируют, что постнатальный сепсис независимо увеличивает частоту возникновения БЛД [51]. Более того, исследования демонстрируют, что постнатальная инфекция является более важным фактором риска развития БЛД, чем антенатальная инфекция. Сепсис прерывает развитие легких и приводит к БЛД посредством механизмов, включающих воспаление, окислительный стресс и повреждение эндотелия в легких [52].

3.4. Открытый артериальный проток.

Артериальный проток (АП) является одним из основных компонентов кровообращения плода, это сосуд, соединяющий левую легочную артерию и нисходящую аорту.

Открытый артериальный проток (ОАП) – это состояние, при котором артериальный проток не закрывается после рождения. Оно почти повсеместно встречается у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Поскольку легочное сосудистое сопротивление уменьшается, а системное сосудистое сопротивление увеличивается

после рождения, направление кровотока «справа налево», наблюдаемое у плода, меняется на «слева направо» после рождения.

Ответ на вопрос о том, является ли гемодинамически значимый ОАП фактором риска развития БЛД, остается неоднозначным. Однако очевидно, что закрытие ОАП не обязательно снижает частоту развития БЛД, что заставляет усомниться в том, что связь между ОАП и БЛД скорее ассоциативная, чем причинно-следственная. Более того, некоторые исследования демонстрируют, что закрытие ОАП с помощью медицинских или хирургических методов лечения связано с ухудшением течения БЛД [53]. Возможно, что осложнения, связанные с терапией ОАП, такие как задержка эвакуации жидкости из легких и воспаление легких, могли способствовать ухудшению течения БЛД у пациентов, получавших терапию ОАП.

Значительные различия в протоколах ведения пациентов, включая сам отбор пациентов, различия в классификации степеней тяжести ОАП, наличие коморбидных состояний, а также стадирование заболевания и возраст, в котором проводилось лечение пациентов, могут рассматриваться как факторы, ответственные за противоречивые результаты исследований. Возможно, существуют подгруппы пациентов с БЛД и ОАП, которым закрытие ОАП может принести пользу или, наоборот, подвергнуть риску усугубления течения БЛД. Поэтому будущие исследования должны учитывать одновременно несколько переменных в дизайне исследования, чтобы выделить именно эти подгруппы пациентов с БЛД.

3.5. Респираторный дисбиоз.

Известно, что дисбиоз, дисбаланс в структуре сложных микробных сообществ на теле организма или внутри него, способствует развитию ряда заболеваний, в которых воспаление играет основную патогенную роль [54]. Вопреки традиционному мнению о том, что дыхательные пути новорожденных стерильны при рождении, современные исследования демонстрируют, что микробная колонизация дыхательных путей человека начинается внутриутробно или вскоре после рождения [55–57]. Недавнее исследование выявило, что микробиом легких, включая относительную численность бактериального разнообразия и индекс этого разнообразия, у недоношенных и доношенных новорожденных детей при рождении был идентичным независимо от срока беременности и способа родоразрешения. При рождении преобладающими среди микроорганизмов были выявлены Firmicutes и Proteobacteria [57].

Такие факторы, как хориоамнионит, антибиотикотерапия, способ родоразрешения, способ вскармливания и фактическая бактериальная флора кишечника, могут воздействовать на качественный и количественный состав флоры дыхательных путей, тем самым усиливать колонизацию патогенных микроорганизмов, что потенциально может привести к воспалительному процессу в легких, который в конечном итоге поспособствует развитию БЛД [58].

Патофизиология БЛД

За последние два десятилетия патофизиология БЛД значительно изменилась. Однако, как и у младенцев со старым типом БЛД, у пациентов с новым типом БЛД нарушения функции легких сохраняются и в дальнейшей жизни. Таким образом, понимание патофизиологии БЛД имеет решающее значение для улучшения результатов терапии недоношенных детей с БЛД. Патофизиология нового типа БЛД характеризуется изменениями альвеол и легочных сосудов, а также стойкими нарушениями

газообмена, функции дыхательных путей, механики дыхательной системы и объема легких [59]. Поэтому у пациентов с БЛД могут быть различные клинические проявления или разнообразные изменения в легких, включая интерстициальные заболевания легких, легочные сосудистые заболевания и заболевания воздухоносных путей. Однако у большинства пациентов с БЛД наблюдается значительная общность этих изменений.

Интерстициальные изменения в легких при БЛД

Недоразвитие альвеол и легочного сосудистого русла приводит к снижению функциональности и эффективности альвеолярно-капиллярных мембран, что приводит к субоптимальному легочному газообмену. Стратегии терапии включают предотвращение или минимизацию вентилятор-ассоциированного или гипероксического повреждения легких, предотвращение инфекции и обеспечение оптимального питания. У подгруппы пациентов также могут быть гетерогенные интерстициальные изменения легких, характеризующиеся участками ателектазирования, гиперинфляции и фиброза. Эти патологические изменения приводят к увеличению «мертвого пространства», недоступного для газообмена, неправильному вентиляционно-перфузионному соотношению и увеличению количества внутрилегочных шунтов [60].

Легочные сосудистые заболевания

Снижение роста и изменение вазореактивности и внеклеточного матрикса эндотелиальных клеток легких, а также дисфункция эндотелиальных клеток, опосредованная воспалением, являются основными нарушениями со стороны легочных сосудов у пациентов с БЛД [61]. Эти нарушения приводят к субоптимальному газообмену. Легочная гипертензия (ЛГ) является наиболее тяжелой формой этих изменений в легких, именно поэтому следует регулярно проводить скрининг на ЛГ у пациентов с БЛД. Эффективные стратегии ведения этой группы пациентов с БЛД включают борьбу с гипоксемией, респираторным и метаболическим ацидозом, а также профилактику эмфиземы и ателектазирования. Большинству пациентов с ЛГ также требуется специфическая терапия вазодилататорами.

Диагностика с помощью методов визуализации

Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния [20].

Northway описал 4 рентгенологические стадии БЛД, соответствующие морфологическим изменениям (табл. 2) [1].

В настоящее время подобное развитие заболевания и корреляция рентгенологических изменений с данными аутопсии отмечаются только у 40% детей. «Новая» БЛД часто останавливается на III стадии, либо фиброз минимально выражен; характерно гомогенное затемнение без вздутия и грубой сетчатости. Более чем у половины детей с БЛД рентгенологические изменения отстают от морфологической стадии. В 1979 г. была предложена шкала рентгенологической оценки тяжести бронхолегочной дисплазии (табл. 3), модифицированная в 1999 г. Greenough и соавторами (табл. 4) [62]. Максимальная оценка (10 баллов) ассоциируется с тяжелой БЛД. Данные изменения

Таблица 2
Стадии БЛД
Table 2
Stages of bronchopulmonary dysplasia

Стадия	Возраст	Морфология	Рентгенологическая картина
I	2–3 дня	РДС, острое повреждение легких	Узелково-ретикулярные изменения, воздушные бронхограммы
II	4–10 дней	Экссудативный бронхиолит, интерстициальный отек	Снижение прозрачности легкого, нечеткость контура сердечной тени
III	10–20 дней	Пролиферативный бронхиолит	Мелкокистозные просветления
IV	21–28 дней	Облитерирующий бронхиолит, фиброз	Эмфизема, линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

наиболее типичны для классической БЛД. При компьютерной томографии (КТ) легких участки гиперинфляции чередуются с зонами фиброза и нормально вентилируемые отделами [20, 63, 64].

В отечественной литературе особого внимания заслуживают исследования Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук, в которых разработан оригинальный способ определения степени тяжести БЛД с помощью предложенной оценочной шкалы МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография),

Таблица 3
Рентгенографическая шкала оценки тяжести БЛД 1979 г.
Table 3
The 1979 radiographic bronchopulmonary dysplasia severity scale

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Признаки гиперинфляции*	Отсутствуют (счет по средним и задним отрезкам ребер – 14 и менее)	Имеются (счет по средним и задним отрезкам ребер – 14–16)	Выражены (счет по средним и задним отрезкам ребер – более 16)
Фиброз	Нет	Подчеркнутость интерстиция	Много элементов, плотные тяжи
Повышение прозрачности	Нет	Локальные участки	Диффузный процесс, буллы
Сердечно-сосудистые изменения	Нет	Может быть кардиомегалия	Кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, или расширение легочного ствола
Субъективно	Легкая	Средняя	Тяжелая

Примечание: * число задних отрезков ребер билатерально.

Таблица 4
Модифицированная шкала оценки тяжести 1999 г.
Table 4
Modified severity rating scale of the year 1999

Показатель	0	1	2	3	4
Гиперинфляция	<14	14–16	>16	–	–
Фиброз	Нет	1 поле	2 поля	3 поля	4 поля
Кисты	Нет	Мелкие	Множественные или крупные	–	–

Таблица 5

Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести БЛД с помощью МСКТ

Table 5

Radiographic multispiral computed tomography bronchopulmonary dysplasia severity scale

Признаки	Баллы		
	0–1	2	3
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям легких	Обеднен, не деформирован	Обеднен, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднен на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространенность пневмофиброза	Отсутствует	Невыраженный, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объемного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: легочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная легочная гипертензия, возможна кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, легочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Легкая, 1–5 баллов	Среднетяжелая, 6–10 баллов	Тяжелая, 11–15 баллов

который может быть использован для объективизации диагностического процесса и прогнозирования вариантов исхода заболевания (табл. 5) [65].

Судя по всему, использование метода КТ может понадобиться только в следующих случаях:

- 1) при дифференциальной диагностике с другими бронхолегочными заболеваниями, например, интерстициальными заболеваниями легких;
- 2) повторных пневмотораксах;
- 3) задержке клинического выздоровления и персистенции респираторных симптомов, не объяснимых тяжестью БЛД;
- 4) необходимости верификации хронического заболевания легких в исходе БЛД, например, при подозрении на развитие облитерирующего бронхиолита;
- 5) для исключения врожденных пороков развития легких.

■ ВЫВОДЫ

БЛД вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность новорожденных детей с экстремально низкой массой тела. До сих пор существует необходимость в стандартизированном подходе к ведению пациентов с БЛД, который должен включать определение степени тяжести и долгосрочное прогнозирование, наиболее часто используемые в настоящее время методы лечения, такие как высокопоточные назальные канюли.

Понимание наиболее распространенных патофизиологических механизмов развития БЛД и их применение к пациентам в индивидуальном порядке сможет внести существенный вклад в определение методов лечения и разработку клинических протоколов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Northway W.H. Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68.
- Classification of clinical forms of bronchopulmonary disease in children. M. Russian Respiratory Society, 2009:18.
- Toce S.S., Farrell P.M., Leavitt L.A., Samuels D.P., Edwards D.K. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child.* 1984;138:581–5.
- Weinstein M.R., Peters M.E., Sadek M., Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. Newborn Lung Project. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18:284–9.
- Kair L.R., Leonard D.T., Anderson J.M. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Rev.* 2012;33:255–63; quiz 63–4.
- Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723–9.
- Shennan A.T., Dunn M.S., Ohlsson A., Lennox K., Hoskins E.M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82:527–32.
- Network V.O. 2018 Manual of Operations: Part 2. Data Definitions & Infant Data Forms. 2017.
- Ehrenkranz R.A., Walsh M.C., Vohr B.R., Jobe A.H., Wright L.L., Fanaroff A.A. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116:1353–60.
- Poindexter B.B., Feng R., Schmidt B., Aschner J.L., Ballard R.A., Hamvas A. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1822–30.
- Enrique G.P., Vanessa A.C., Aaron S. Bronchopulmonary Dysplasia: Comparison Between the Two Most Used Diagnostic Criteria. *Front. Pediatr.* 2018.
- Stoll B.J., Hansen N.J., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443–56.
- Walsh M.C., Wilson-Costello D., Zadell A., Newman N., Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003;23:451–6.
- Walsh M.C., Yao Q., Gettner P., Hale E., Collins M., Hensman A. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114:1305–11. doi: 10.1542/peds.2004-0204.
- Ovsyannikov D. The system of medical care for children with bronchopulmonary dysplasia: a guide for practitioners. M.: MDV, 2010:152.
- Burri P.H. Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. *Biol. Neonate.* 2006;89(4):313–322.
- Baker C.D., Alvira C.M. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014;26(3):306–314.
- Madurga A., Mizikova I., Ruiz-Camp J., Morty R.E. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013;305(12):893–905.
- Bonikos D.S., Bensch K.G., Northway W.H. Jr., Edwards D.K. Bronchopulmonary dysplasia: the pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis. *Hum. Pathol.* 1976;7(6):643–666.
- Ovsyannikov D., Kuz'menko L. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pulmonology.* 2007;4:84–90.
- Husain A.N., Siddiqui N.H., Stocker J.T. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum. Pathol.* 1998;29(7):710–717.
- Coalson J.J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars Neonatol. SN.* 2003;8(1):73–81.
- Shaw G.M., O'Brodoich H.M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars Perinatol.* 2013;37(2):85–93.
- Bhandari V., Bizzarro M.J., Shetty A. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* 2006;117(6):1901–1906.
- Lavoie P.M., Pham C., Jang K.L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics.* 2008;122(3):479–485.
- Wang H., St. Julien K.R., Stevenson D.K. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2013;132(2):290–297.
- Bose C., van Marter L.J., Laughon M. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics.* 2009;124(3):450–458.
- Klinger G., Sokolover N., Boyko V., Sirota L., Lerner-Geva L., Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;208(2)(115):111–119.
- Reiss I., Landmann E., Heckmann M., Misselwitz B., Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2003;69(1):40–44.
- Van Marter L.J., Dammann O., Allred E.N. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J. Pediatr.* 2002;140(2):171–176.
- Watterberg K.L., Demers L.M., Scott S.M., Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97(2):210–215.
- Andrews W.W., Goldenberg R.L., Faye-Petersen O., Cliver S., Goepfert A.R., Hauth J.C. The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;195(3):803–808.
- Tang J.R., Karumanchi S.A., Seedorf G., Markham N., Abman S.H. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *American journal of physiology Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012;302(1):36–46.
- Torchin H., Ancel P.Y., Goffinet F. Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatrics.* 2016;137(3), article e20152163.
- Antonucci R., Contu P., Porcella A., Atzeni C., Chiappe S. Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J. Perinat. Med.* 2004;32(3):272–277.
- Singh S.P., Gundavarapu S., Smith K.R. Gestational exposure of mice to secondhand cigarette smoke causes bronchopulmonary dysplasia blocked by the nicotinic receptor antagonist mecamylamine. *Environ. health Perspect.* 2013;121(8):957–964.
- Maritz G.S., Dennis H. Maternal nicotine exposure during gestation and lactation interferes with alveolar development in the neonatal lung. *Reprod., Fertil. Dev.* 1998;10(3):255–261.

38. Ignat'eva A., Gajmolenko I., Panchenko A. Bronchopulmonary dysplasia: risk factors of formation and diagnosis. *The Transbaikal medical bulletin*. 2012;2:42–46.
39. Perrone S., Tataranno M.L., Buonocore G. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *J. Clin. Neonatol.* 2012;1(3):109–114.
40. Kulkarni A.C., Kuppusamy P., Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy Antioxidants redox. *Signal*. 2007;9(10):1717–1730.
41. Maltepe E., Saugstad O.D. Oxygen in health and disease: regulation of oxygen homeostasis – clinical implications. *Pediatr. Res.* 2009;65(3):261–268.
42. Bhandari V., Elias J.A. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;41(1):4–18.
43. Horowitz S. Pathways to cell death in hyperoxia. *Chest*. 1999;116(1):64–67.
44. Jobe A.H., Hillman N., Polglase G., Kramer B.W., Kallapur S., Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(3):190–196.
45. Asikainen T.M., White C.W. Antioxidant defenses in the preterm lung: role for hypoxia-inducible factors in BPD? *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005;203(2):177–188.
46. Dreyfuss D., Soler P., Basset G., Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137(5):1159–1164.
47. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature*. 1969;221(5187):1199–1204.
48. Keszler M., Sant'Anna G. Mechanical ventilation and bronchopulmonary dysplasia. *Clin. Perinatol.* 2015;42(4):781–796.
49. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(22):2126–2136.
50. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit. care Med.* 1998;157(6Pt1):1721–1725.
51. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V., Lerner-Geva L., Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):736–740.
52. Jensen E.A., Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia Birth Defects Res. Part A. *Clin. Mol. Teratol.* 2014;100(3):145–157.
53. Edstedt Bonamy A.K., Gudmundsdottir A., Maier R.F. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a european population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology*. 2017;111(4):367–375.
54. Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell. Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033.
55. Hansen R., Scott K.P., Khan S. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One*. 2015;10(7), article e0133320.
56. Lohmann P., Luna R.A., Hollister E.B. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2014;76(3):294–301.
57. Lal C.V., Travers C., Aghai Z.H. The airway microbiome at birth. *Sci. Rep.* 2016;6:31023.
58. Gallacher D.J., Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. *Front. Pediatr.* 2016;4:10.
59. Simpson S.J., Hall G.L., Wilson A.C. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirol. Carlt. Vic.* 2015;20(4):535–540.
60. Bamat N., Ghavam S., Liu Y. Reliability of a noninvasive measure of V/Q. Mismatch for bronchopulmonary dysplasia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(5):727–733.
61. Kumar V.H., Ryan R.M. Growth factors in the fetal and neonatal lung. *Front. Biosci.* 2004;9:464–480.
62. Greenough A., Kavvadia K., Johnson A.H. A new simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants. *British J. Radiol.* 1999;72:530–3.
63. Edwards D.K. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1979;95:823–829.
64. Oppenheim C., Mamou-Mani T., Sayegh T. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *Am. J. Roentgenol.* 1994;163:169–174.
65. Yacyk G., Davydova I., Kustova O. Patent for invention № 2401066 "Method of bronchopulmonary dysplasia severity evaluation". Registered in the Russian State Register of Inventions on 10.10.2010.