

С. Н. Козарезов

Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (Часть I)

Белорусский государственный медицинский университет

Данный обзор литературы посвящен актуальной проблеме детской пульмонологии – бронхолегочной дисплазии. С современных позиций освещены вопросы эпидемиологии, определения и классификации данной патологии. Особое внимание уделено патоморфозу и отдаленным последствиям заболевания.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, классификация, патоморфоз, отдаленные последствия.

Болезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей. С неонатальным периодом связана такая патология легких как бронхолегочная дисплазия (БЛД), формирующаяся преимущественно у недоношенных детей и имеющая хроническое течение. Проблема БЛД является актуальной в педиатрии и в частности в детской пульмонологии. Это связано с тем, что данная патология является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких в раннем возрасте [27] и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства [5]. По мнению M. Palta et al. (1998) и P. Davis et al. (2001) БЛД представляет собой хроническое заболевание легких [24, 54]. В отечественной литературе данная патология рассматривается некоторыми авторами как вариант хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у детей раннего и дошкольного возраста [1, 2, 3, 4, 5]. В 1995 году на симпозиуме пульмонологов России БЛД впервые включена в Классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей как отдельная нозологическая форма, являясь одним из основных осложнений ИВЛ у недоношенных детей [5].

Эпидемиология

Несмотря на совершенствование технологий выхаживания и методик респираторной терапии отмечается тенденция к росту частоты БЛД во всем мире за счет снижения смертности среди детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм.

До настоящего времени данные о заболеваемости БЛД отсутствуют. В литературе имеются указания на зависимость частоты развития БЛД от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так средняя частота данной патологии у детей с массой тела при рождении менее 1000 гр. составляет 15-44%, 1000-1500 гр. – 3-16%, свыше 2000 гр. – 1% [6, 11]. По данным P. A. Farrell и J. M. Fiascome (1998) БЛД формируется в 26,3% при массе тела 500-750 гр., в 13,1% – 750-1000 гр., в 4,5% – 1000-1500 гр., в 8,1% – более 1500 гр. [29]. Очевидно, что риск развития заболевания возрастает с уменьшением массы тела и гестационного возраста. Сведения о распространенности данной патологии в Российской Федерации единичны. Частота БЛД в среднем

составляет 20% от новорожденных, нуждавшихся в длительной ИВЛ [1, 3]. В Республике Беларусь, данная информация отсутствует.

Современные эпидемиологические исследования дают различные результаты. По нашему мнению, значительные колебания частоты БЛД можно объяснить различными подходами к ведению больных, разным уровнем оказания медицинской помощи, использованием различных критериев ее диагностики.

Определение и классификация

Бронхолегочная дисплазия была впервые описана W. N. Northway et al. [50] на основании клиническо-рентгенологических и морфологических данных, обнаруженных у 32 недоношенных детей (средний гестационный возраст 32 недели), перенесших РДС и нуждавшихся в длительной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода. Этот термин отражал поражение дыхательных путей и паренхимы легких, вовлеченных в патологический процесс.

Существует множество определений этого заболевания. Принятое в 1978 году на рабочем совещании по БЛД определяет ее как оксигенотерапию, по крайней мере, в течение первых 28 дней в сочетании с характерной рентгенологической картиной и признаками дыхательной недостаточности (ДН). Там же была разработана клинико-рентгенологическая классификация степеней тяжести заболевания [57]. Впоследствии к вышеперечисленным критериям добавили еще один – необходимость применения ИВЛ в течение первых двух недель жизни с минимальной продолжительностью три дня. В 1988 году Shennan et al. [64] отметили, что кислородозависимость на 36 неделе постменструального возраста (ПМВ) является лучшим критерием, оценивающим степень повреждения легких и долгосрочный прогноз у детей с массой тела при рождении менее 1500 гр. и гестационным возрастом менее 32 недель, чем кислородозависимость в течение первых 28 дней. Тогда же был впервые использован термин «хроническая болезнь легких недоношенных» для описания заболевания у данной категории больных.

Согласно результатам рабочего совещания по БЛД, организованного National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases в 2000 году были приняты новое определение и классификация степеней тяжести болезни [8]. Совместно с NICHD Neonatal Network data base and Palta's data было принято предварительное определение БЛД для детей с гестационным возрастом менее 32 недель [53] (табл. 1).

Таблица 1

Определение и классификация БЛД: диагностические критерии

Гестационный возраст	< 32 недель	> 32 недель
Сроки определения	36 неделя ПМВ ¹	> 28 дней, но < 56 дней ПНВ ¹
	Оксигенотерапия (FiO ₂ > 21%), по крайней мере, в течение 28 дней ²	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом на 36 неделе ПМВ ¹	Дыхание комнатным воздухом к 56 дню ПНВ ¹
БЛД средней степени тяжести	Нуждается ³ в кислороде < 30% на 36 неделе ПМВ ¹	Нуждается ³ в кислороде < 30% на 56 день ПНВ ¹
Тяжелая БЛД	Нуждается ³ в кислороде 30% и/или положительном давлении (PPV или NCPAP) на 36 неделе ПМВ ¹	Нуждается ³ в кислороде 30% и/или положительном давлении (PPV или NCPAP) на 56 день ПНВ ¹

Сокращения: ПМВ – постменструальный возраст, ПНВ – постнатальный возраст, PPV – positive-pressure ventilation, NCPAP – nasal continuous positive airway pressure.

¹-или при выписке домой (что раньше).

²-за один день лечения принимают дотацию кислорода (FiO₂ > 21%) не менее 12 часов в этот день.

³-физиологическим тестом, подтверждающим кислородозависимость, может служить измерение Sat O₂.

Авторы подчеркивают, что БЛД обычно развивается у новорожденных, нуждавшихся в ИВЛ и добавочном O₂ в связи с дыхательной недостаточностью, чаще всего обусловленной РДС. Симптомы поражения респираторной системы (тахипноэ, втяжение межреберий, хрипы) характерны для данного заболевания в целом и поэтому не включены в классификацию степеней тяжести болезни. Рентгенологические находки могут трактоваться неоднозначно, а порой и противоречиво, и не увеличивают диагностическую чувствительность и специфичность и, поэтому, не внесены в новое определение и классификацию степеней тяжести БЛД [28, 31]. Дети, нуждающиеся в O₂ и ИВЛ по поводу нереспираторных проблем (например, центральное апноэ) не развивают БЛД до тех пор, пока не произойдет поражение паренхимы легких с развитием дыхательной недостаточности. Необходимость оксигенотерапии (FiO₂ > 21%) и/или применения положительного давления (PPV или NCPAP) на 36 неделе ПМВ или на 56 дне ПНВ должна отражать динамику заболевания за несколько предыдущих дней.

Проблемой всех определений БЛД является то, что диагноз устанавливается ретроспективно. На совещании также обсуждался вопрос о более подходящем названии – БЛД или «хроническая болезнь легких недоношенных». Было принято решение отказаться от термина «хроническая болезнь легких недоношенных» из-за его неспецифичности.

В 2005 году Richard A. Ehrenkranz et al. [58] ратифицировали определение и классификацию, принятые в 2000 году. Исследование охватило более 3800 детей с БЛД (критерии отбора: масса тела при рождении менее 1000 гр., гестационный возраст менее 32 недель, живы в 36 недель ПМВ). Сравнивались пять различных определений БЛД (а. – кислородозависимость, по крайней мере, в течение первых 28 дней; б. – кислородозависимость, по крайней мере, в течение первых 28 дней в сочетании с характерной рентгенологической картиной и признаками ДН; в. – кислородозависимость на 36 неделе ПМВ; г. – кислородозависимость на 36 неделе ПМВ в сочетании с характерной рентгенологической картиной и признаками ДН; д. – определение, принятое на рабочем совещании в 2000 году) по возможности с их помощью прогнозировать легочные и неврологические отклонения, а также отклонения в росте. Дети наблюдались до 18-22 месяцев скорректированного возраста. Как и предполагалось, не все дети попадали под определение в. Рентгенологические признаки, используемые в определениях б. и г., достоверно не увеличивали возможность прогнозирования легочных отклонений. Прогноз более нагляден при использовании классификации степеней тяжести БЛД, принятой на рабочем совещании в 2000 году ($P < 0,0001$ – для всех прогнозов). Sahni et al. [62] заключили, что определение и классификация степеней тяжести, принятые на рабочем совещании в 2000 году, дают возможность легко диагностировать данную патологию и коррелируют с долгосрочным прогнозом. Hjalmarson [39] продемонстрировал результаты тестов по оценке функции легких и сделал вывод, что степень функциональных нарушений коррелирует со степенями тяжести БЛД, выставленными согласно данной классификации. Кроме того, Richard A. Ehrenkranz et al. [58] резюмировали, что определение и классификация степеней тяжести (2000) отражают процессы повреждения и репарации легких и дают возможность прогнозировать исходы заболевания более точно, чем другие определения.

Отечественными исследователями, занимающимися проблемой БЛД в стадии хронической болезни, была разработана модифицированная классификация степеней тяжести данного заболевания у детей раннего возраста на основании клинико-рентгенологических данных [5]. Согласно этой классификации легкая степень тяжести БЛД характеризуется отсутствием тахипноэ в покое и появлением симптомов бронхообструкции на фоне респираторной инфекции; рентгенологически – умеренная эмфизема. Средняя степень тяжести – отсутствием тахипноэ в покое, но его появлением при физической нагрузке, сухими хрипами на выдохе, влажными мелкопузырчатыми хрипами в период клинического благополучия, усилением обструктивных нарушений на фоне респираторной инфекции; рентгенологически – эмфизема, участки локального пневмосклероза. Тяжелая

степень тяжести – выраженными симптомами бронхообструкции и тахипноэ в покое, сочетающимися с ослабленным дыханием при аускультации, отставанием в физическом развитии, хроническим легочным сердцем; рентгенологически – эмфизема, обеднение легочного рисунка, множественные участки пневмосклероза, ателектазы, дистелектазы, кардиомегалия. БЛД в диагнозе может фигурировать у детей до семилетнего возраста, впоследствии в диагноз выносят ее исходы.

Патоморфоз

В последние годы в иностранной литературе появились данные о существовании двух различных форм БЛД, отличающихся между собой не только клиникой и морфологией, но и патогенетическими механизмами формирования [22, 27]. «Классическая» БЛД, впервые описанная W. N. Northway et al. (1967), представляет собой тяжелую форму данной патологии [50], которая в настоящее время встречается реже и вытеснилась менее тяжелыми формами, наблюдаемыми у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [55, 60].

«Классическая или тяжелая» БЛД

В настоящее время данная форма БЛД, развивающаяся в 4 последовательные рентгенологические стадии и обычно наблюдаемая у недоношенных новорожденных с тяжелым РДС, нуждающихся в длительной ИВЛ и высоких концентрациях O₂, встречается редко. Для нее характерны следующие изменения морфологии легких: инфильтрация клетками воспаления, чередование перераздутых участков с участками ателектазов и фиброза, некротизирующий бронхиолит, перибронхиальный фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов [51]. Основными факторами, приводящими к повреждению незрелого и дефицитного в отношении сурфактанта легкого, являются высокие концентрации O₂ (за счет генерации активных форм кислорода и инициации перекисного окисления липидов) и высокое положительное давление в дыхательных путях [20]. Дети, у которых развилась «классическая», или «тяжелая» БЛД, по данным W. N. Northway et al. [50], имели средний гестационный возраст 32 недели. На сегодняшний день дети с таким гестационным возрастом, как правило, не подвержены развитию данного заболевания. Причины такой утраты чувствительности не совсем понятны, но, скорее всего, обусловлены применением глюкокортикостероидов антенатально с целью скорейшего созревания сурфактантной и, возможно, антиоксидантной систем легкого, а также широким использованием препаратов экзогенного сурфактанта, усовершенствованием аппаратов ИВЛ и применением стратегии искусственной вентиляции более подходящей для недоношенных новорожденных. Данная форма БЛД характеризуется повышенным сопротивлением дыхательных путей за счет их воспаления и гиперреактивности [33]. Течение заболевания часто осложняется вирусными и бактериальными инфекциями дыхательных путей, что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома (БОС) с ДН и дополнительному повреждению легких, обуславливающему длительную заболеваемость [21, 36].

«Новая или легкая» БЛД

Спустя 40 лет характерные черты этого заболевания, а также пациенты, подверженные развитию БЛД существенно изменились. Во времена W. N. Northway дети с гестационным возрастом 24-28 недель были нежизнеспособны, а в настоящее время для большинства детей с БЛД – он является характерным [10]. По сравнению с детьми, у которых развилась «тяжелая» БЛД, дети с «новой или легкой» формой имеют РДС легкой степени тяжести или вообще его не развивают. Они обычно нуждаются в низких или средних концентрациях O₂ и ИВЛ с низкими давлениями в дыхательных путях, и хорошо отвечают на введение экзогенного сурфактанта, что приводит к быстрой нормализации функции легких [19]. Изменения на рентгенограмме у данной группы пациентов, как правило, менее выражены, и ОРИ на первом году жизни переносятся легче. M. A. Rojas et al. (1995) и Charafeddine L. et al. (1999) обнаружили, что в этой группе больных открытый артериальный проток и нозокомиальная инфекция играют важную роль в формировании хронической патологии легких [19, 60].

На 24-28 неделях внутриутробного развития (каналикулярная стадия формирования легкого продолжается до 26-28 недель гестации) легкое только начинает развиваться в орган, обеспечивающий газообмен. В сакулярную стадию альвеолярные мешочки альвеоляризируются с параллельным развитием капиллярной сети. Считается, что первичная септация приводит к образованию альвеолярных мешочков, а вторичные септы образуют альвеолы [12], которые появляются приблизительно на 32 неделе гестации [38]. Таким образом, преждевременные роды с вынужденной инициацией газообмена прерывают нормальное развитие легких. Для БЛД в современных условиях характерна задержка альвеологенеза, что приводит упрощенному строению ацинусов, измененной капиллярной конфигурации и адаптивному дисморфному принципу васкулярного строения, а повреждение дыхательных путей и фиброз более не являются основными чертами данной патологии по данным аутопсии или биопсии легкого [23, 40].

Альвеолярная стадия развития легких завершается к 2-4 годам, с максимальной интенсивностью альвеологенеза до 5-6 месяцев постнатального возраста [12, 66], и поэтому маловероятно, что число альвеол у данной группы больных на первых годах жизни увеличиться до нормы [27]. Экспериментальные исследования последних лет доказали, что животные с БЛД имеют выраженную и необратимую утрату альвеол [22]. Таким образом, дети с «новой» БЛД, характеризующейся ранней задержкой развития легких, скорее всего, будут иметь большую степень альвеолярной гипоплазии и более тяжелые нарушения функции легких в подростковом возрасте, нежели дети с «классической» формой данной патологии, хотя отдаленный прогноз у них еще не известен [27].

Отдаленные последствия

В разные периоды течения БЛД последовательно сменяют друг друга или конкурируют между собой следующие процессы: повреждение, воспаление, репарация, рост и развитие легких [18]. Разные подходы к диагностике,

постоянно совершенствующиеся принципы терапии, а также сложности подбора контрольных групп затрудняют оценку прогноза заболевания. Подводя итог вышесказанному становится понятно, почему данные, касающиеся отдаленных последствий БЛД, иногда такие противоречивые.

Отклонения в физическом развитии

В проведенных краткосрочных катамнестических исследованиях отмечено, что дети, перенесшие БЛД в подростковом возрасте меньше по сравнению с контролем, с большим дефицитом роста, чем веса. Причем, задержка роста коррелирует с тяжестью и длительностью респираторных нарушений [44, 69]. Аналогичные результаты были получены W. H. Northway (1990) как в подростковом возрасте, так и у взрослых [49]. Другие авторы не обнаружили достоверных различий в физическом развитии детей с анамнезом данного заболевания по сравнению с контролем [68]. Оценка в школьном возрасте физического развития детей, рожденных с очень низкой массой тела и не имевших БЛД, выявила отставание их в росте [45]. Таким образом, особенности физического развития детей с БЛД в анамнезе могут быть связаны с такими факторами как низкая масса тела при рождении и гестационный возраст.

Последствия для респираторной системы

Респираторные заболевания распространены у детей и подростков, рожденных недоношенными, и особенно у тех, кто имел БЛД в анамнезе, что обуславливает повторные госпитализации особенно на первом году жизни [34, 42]. Впоследствии госпитализации по поводу респираторных проблем становятся более редкими [37]. По данным различных авторов заболеваемость с поражением респираторной системы в детском возрасте может являться следствием как низкой массы тела при рождении [15], так и недоношенности [45, 61]. Так как масса тела при рождении зависит от гестационного возраста сложно определить эффекты этих факторов на респираторный прогноз. В наиболее продолжительном катамнестическом исследовании респираторные проблемы (БОС и высокая заболеваемость пневмонией) обнаружены у 25% подростков и лиц в возрасте до 25 лет с БЛД в анамнезе [49].

Выраженность рентгенологических изменений характерных для БЛД (обогащение легочного рисунка, локальная или диффузная эмфизема, ателектазы) уменьшается с возрастом, но незначительные отклонения можно обнаружить у большинства (90%) подростков и взрослых, особенно на компьютерных томограммах высокого разрешения [49, 52]. Установлено, что выраженность данных изменений коррелирует со степенью тяжести нарушения функции легких [9].

Многие работы посвящены изучению функции внешнего дыхания (ФВД) у детей и подростков, рожденных недоношенными. Одни исследователи утверждают, что РДС и его лечение (ИВЛ и/или $O_2 > 21\%$) в неонатальном периоде приводят к нарушению функции легких у детей и подростков [13, 45, 56], другие – предполагают, что сами по себе преждевременные роды или иные неуточненные факторы (пол, антенатальное и пассивное курение) могут быть причиной этих изменений [17, 65, 67]. При проведении двухлетнего

проспективного исследования, в котором дети с БЛД сравнивались с детьми, перенесшими РДС без развития последней, выявлена обструкция дистальных дыхательных путей у 80% детей с БЛД к 1 году жизни, и у 40% – к двум годам [30]. Данные другого проспективного исследования (группу контроля составили здоровые дети, рожденные в срок) свидетельствуют о присутствии нарушенной бронхиальной проходимости у всех детей с БЛД в 6 месяцев ПНВ, и ее нормализации у 85% детей к 3 годам жизни [33]. Нарушенная функция внешнего дыхания (бронхиальная обструкция, гиперреактивность бронхов (ГРБ), гиперинфляция) обнаружена у подростков и лиц в возрасте до 25 лет с БЛД в анамнезе [49]. У большинства обследуемых степень данных отклонений ФВД варьировала от легкой до умеренной, но у 25% носила выраженный характер, что может быть результатом не только БЛД, но и повторяющихся заболеваний нижних дыхательных путей на первом году жизни [63]. А. С. Koumbourlis et al. (1996) оценивая ФВД в динамике у детей в возрасте от 8 до 15 лет, перенесших БЛД средней степени тяжести, обнаружили снижение выраженности гиперинфляции, в то время как признаки обструкции дистальных дыхательных путей имели 50% детей без тенденции к нормализации их с возрастом [43].

Таким образом, наличие у подростков с БЛД в анамнезе бронхиальной обструкции, ГРБ и гиперинфляции, наталкивает на мысль об их необратимости. До сих пор остается не ясным, является ли ГРБ следствием генетической предрасположенности, повреждения легких в неонатальном периоде или уменьшенного размера бронхов, но ее присутствие может предрасполагать к развитию ХОБЛ у взрослых [14, 27]. Кроме того, существует мнение, что гиперреактивность бронхов может играть важную роль в развитии БЛД и влияет на степень тяжести данной патологии [47]. В. G. Nickerson и L. M. Taussig (1980) думают, что генетическая предрасположенность играет ведущую роль в развитии ГРБ у детей с БЛД [48]. Другие исследователи ведущую причину ее развития видят в повреждении дыхательных путей в неонатальном периоде, отводя ей роль неспецифической реакции на повреждение [59]. Интересно и то, что ГРБ чаще встречается у детей, рожденных недоношенными (без или с РДС, осложненным развитием БЛД) [16, 32]. К. N. Chan et al. (1989) обнаружили связь между гиперреактивностью бронхов и их диаметром, предположив, что она является следствием, а не причиной дыхательных нарушений [14]. Установлено, что ГРБ не обусловлена атопией, а дети, перенесшие БЛД, подвержены возникновению аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, не чаще чем здоровые индивиды [25, 27, 49].

В литературе имеется незначительное количество публикаций, посвященных ответу кардио-респираторной системы на нагрузку. D. J. Driscoll et al. (1987) не выявили различий в толерантности к физической нагрузке у детей, перенесших РДС в неонатальном периоде по сравнению со здоровыми сверстниками [26]. Другие исследователи также не обнаружили различий в переносимости физической нагрузки при сравнении детей с БЛД в анамнезе и РДС в анамнезе, не осложненным развитием БЛД, и здоровыми доношенными

[41]. Тем не менее, у детей с БЛД в анамнезе показано использование большего процента резерва вентиляции, повышение $PaCO_2$ и/или снижение SaO_2 . В исследовании S. H. Mitchell et al. (1998) сообщается о снижении толерантности к физической нагрузке и нарушенной диффузии газов во время нагрузки и отдыха у детей в школьном возрасте с БЛД в анамнезе по сравнению как со здоровыми, рожденными доношенными, так и рожденными недоношенными, перенесшими РДС, сверстниками. [46].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что у детей с БЛД в анамнезе в подростковом возрасте имеет место нарушение функции легких и сниженный респираторный резерв. Известно, что даже незначительные повреждения легких в детском возрасте могут приводить к хроническим их заболеваниям у взрослых. Следовательно, можно предположить, что дети, перенесшие БЛД, впоследствии могут пополнить группу больных с ХОБЛ.

Последствия для сердечно-сосудистой системы

Легочная гипертензия и легочное сердце являются частыми осложнениями БЛД тяжелой степени тяжести. Кроме того, к кардиоваскулярным осложнениям относят системную гипертензию, право-или двустороннюю гипертрофию желудочков [35]. Тем не менее, у подростков и лиц в возрасте до 25 лет с БЛД в анамнезе легочная гипертензия не выявлена ни у кого из обследуемых, а гипертрофия правого желудочка обнаружена лишь у одного из них [49].

Литература

1. Богданова, А. В., Бойцова, Е. В., Картавова, Е. А. Система оказания помощи детям с БЛД на различных этапах ведения больных. // Метод. рекомендации. СПб. – 2000. – 26 с.

2. Богданова, А. В., Старевская, С. В., Попов, С. Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Под ред. А. Н. Кокосова. – СПб. – 2004. – с. 263-284.

3. Каганов, С. Ю., Розанова, Н. Н., Нестеренко, В. Н. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии. // Российский вест. перинатол. и педиатрии. – 1998.-№1. – с. 10-17.

4. Овсянников, Д. Ю., Кузьменко, Л. Г., Петрук, Н. И. Бронхолегочная дисплазия у детей. // Педиатрия. – 2004.-№1. – с.91-94

5. Старевская, С. В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования и клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести течения заболевания). Автореф. дисс...к.м.н. СПб.-2001.-21 стр.

6. Шабалов, Н. П. Неонатология – СПб. – 1997. – т.1.-497.

7. A. Keith Tanswell, Robert P. Jankov. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? Am J Respir Crit Care Med 2003. Vol 167. pp 1 – 6.

8. Alan H. Jobe, Eduardo Bancalari. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Crit Care Med 2001, Vol 163. pp 1723-1729.

9. Aquino, S.L., Schechter, M.S., Chiles, C., et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. Am J Roentgenol 1999; 173:963 – 967

10. Bancalari, E., Gonzalez, A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ editors. Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 41-64.
11. Bancalari, E., Abdenour, G. E., Feller, R. et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. // J Pediatr.-1979.-P. 25-30.
12. Burri, P.H. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald JA, editor. Lung growth and development. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 1 – 35.
13. Cano, A., Payo, F. Lung function and airway responsiveness in children and adolescents after hyaline membrane disease: a matched cohort study. Eur Respir J 1997; 10:880 – 885.
14. Chan, K.N., Elliman, A., Bryan, E., et al. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birthweight. Pediatr Pulmonol 1989; 7:251 – 258.
15. Chan, K.N., Elliman, A., Bryan, E., et al. Respiratory symptoms in children of low birth weight. Arch Dis Child 1989; 64: 1294 – 1304.
16. Chan, K.N., Noble-Jamieson, C.M., Elliman, A., et al. Airway responsiveness in low birthweight children and their mothers. Arch Dis Child 1988; 63:905 – 10.
17. Chan, K.N., Noble-Jamieson, C.M., Elliman, A., et al. Lung function in children of low birth weight. Arch Dis Child 1989; 64:1284 – 1293.
18. Chan, K.N., Silverman, M. Neonatal chronic lung disease and a family history of asthma. Pediatr Pulmonol 1995; 20:273 – 275.
19. Charafeddine, L., D'Angio, C.T., Phelps, D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. Pediatrics 1999; 103:759 – 765.
20. Cherukupalli, K., Larson, J.E., Rotschild, A., et al. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 215 – 229.
21. Chidekel, A.S., Rosen, C.L., Bazy, A.R. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:43 – 47.
22. Coalson, J.J., Winter, V., deLemos, R.A.. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:640 – 646.
23. Coalson, J.J. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. Chronic lung disease of early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 85 – 124.
24. Davis P., Thorpe K., Roberts R. Evaluating «old» definitions for the «new» BPD. Pediatr Research. 2001. № 49. P. 227.
25. De Kleine, MJK, Roos, C.M., Voorn, W.J., et al. Lung function 8 – 18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. Thorax 1990; 45:941 – 946.
26. Driscoll, D.J., Kleinberg, F., Heise, C.T., et al. Cardiorespiratory function in asymptomatic survivors of neonatal respiratory distress syndrome. Mayo Clin Proc 1987 ;62:695 – 700.

27. Eber, M S Zach. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56:317 – 323.
28. Ehrenkranz, R.A., Verter, J., Fanaroff, A.A., et al. BPD: what's in a definition? *Pediatr Res.* 1995; 37:330A.
29. Farell, P. A., Fiascone, J. M. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: a review for pediatrician. // *Curr Probl Pediatr.*-1998.-27.-P. 129-163.
30. Farstad, T., Brockmeier, F., Bratlid, D. Cardiopulmonary function in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a 2-year follow-up. *Eur J Pediatr* 1995; 154:853 – 858.
31. Fletcher, B.D., Wright, L.L., Oh, W., et al. Evaluation of radiographic (CXR) scoring system for predicting outcomes of very low birthweight (VLBW) infants with BPD. *Pediatr Res.* 1993; 33:326A.
32. Galdes-Sebaldt, M., Sheller, J.R., Groggaard, J., et al. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:259 – 264.
33. Gerhardt, T., Hehre, D., Feller, R., et al. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 110:448 – 456.
34. Giacoia, G.P., Venkataraman, P.S., West-Wilson, K.I., et al. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997; 130:400 – 408.
35. Goodman, G., Perkin, R.M., Anas, N.G., et al. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112:67 – 72.
36. Groothuis, J.R., Gutierrez, K.M., Lauer, B.A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82:199 – 203.
37. Gross, S.J., Iannuzzi, D.M., Kveselis, D.A., et al. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133:188 – 192.
38. Hislop, A.A., Wigglesworth, J.S., Desai, R. Alveolar development in the human fetus. *Early Hum Dev* 1986; 13:1 – 11.
39. Hjalmarson, O., Sandberg, K.L. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2005; 146:86 – 90.
40. Hussain, N.A., Siddiqui, N.H., Stocker, J.R. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710 – 717.
41. Jacob, S.V., Lands, L.C., Coates, A.L., et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1925 – 1929.
42. Korhonen, P., Koivisto, A.M., Ikonen, S., et al. Very low birthweight, bronchopulmonary dysplasia and health in early childhood. *Acta Paediatr* 1999; 88:1385 – 1391.
43. Koumbourlis, A.C., Motoyama, E.K., Mutich, R.L., et al. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:28 – 34.

44. Markestad, T., Fitzhardinge, P.M. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981; 98:597 – 602.
45. McLeod, A., Ross, P., Mitchell, S., et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch Dis Child* 1996; 74:188 – 194.
46. Mitchell, S.H., Teague, W.G., with technical assistance of Robinson A. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1406 – 1412.
47. Motoyama, E.K., Fort, M.D., Klesh, K.W., et al. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:50 – 57.
48. Nickerson, B.G., Taussig, L.M. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65:1140 – 1144.
49. Northway, WH Jr, Moss, R.B., Carlisle, K.B., et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1793 – 1799.
50. Northway, WH Jr, Rosan, R.C., Porter, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276:357 – 368.
51. O’Brodivich, H.M., Mellins, R.B. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:694 – 709.
52. Oppenheim, C., Mamou-Mani, T., Sayegh, N., et al. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *Am J Roentgenol* 1994; 163:169 – 72.
53. Palta, M., Sadek-Badawi, M., Evans, M., Weinstein, M.R., McGuinness, G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years: Newborn Lung Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:23 – 30.
54. Palta, M., Sadek, M., Barnet, J. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1998. V. 132. P. 57-63.
55. Parker, R.A., Lindstrom, D.P., Cotton, R.B. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992; 90:663 – 668.
56. Pelkonen, A.S., Hakulinen, A.L., Turpeinen, M., et al. Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 182 – 190.
57. Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia; NIH Publication No. 80-1660. Washington, DC: National Institutes of Health; 1979.
58. Richard A. Ehrenkranz et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *PEDIATRICS* 2005, Vol. 116 No. 6, pp. 1353-1360.
59. Riedel, F. Long term effects of artificial ventilation in neonates. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:24 – 29.
60. Rojas, M.A., Gonzalez, A., Bancalari, E., et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605 – 610.

61. Rona, R.J., Gulliford, M.C., Chinn, S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993; 306:817 – 820.
62. Sahni, R., Ammari, A., Suri, M.S., et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol.* 2005; 25:41 – 46.
63. Samet, J.M., Tager, I.B., Speizer, F.E. The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 508 – 523.
64. 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 – 532.
65. Tammela, OKT, Linna, OVE, Koivisto, M.E. Long-term pulmonary sequelae in low birthweight infants with and without respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:542 – 544.
66. Thurlbeck, W.M. Postnatal human lung growth. *Thora* 1982; 37:564 – 571.
67. Von Mutius, E., Nicolai, T., Martinez, F.D. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123:223 – 229.
68. Vrlenich, L.A., Bozynski, MEA, Shyr Yu, et al. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics* 1995; 95:855 – 859.
69. Yu VYH, Orgill, A.A., Lim, S.B., et al. Growth and development of very low birthweight infants recovering from bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1983; 58:791 – 794.