

Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

Павлинова Е. Б.¹

д.м.н., профессор, заведующая, кафедра госпитальной педиатрии

Сахипова Г. А.^{2,1}

врач-пульмонолог, заведующая, педиатрическое отделение БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская городская детская поликлиника»; аспирант

1 – ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

2 – БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская городская детская поликлиника, 628615, Ханты-Мансийский автономный округ, г. Нижневартовск, ул. Дзержинского, д. 8а.

Автор для корреспонденции: Сахипова Гульнара Адыевна; e-mail: ms.sakhipova@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В настоящее время детские заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся синдромом бронхиальной обструкции занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости органов дыхания [2,11]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это приобретенное хроническое обструктивное заболевание легких, развившееся как следствие респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных детей и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сопровождающееся гипоксемией и гиперреактивностью бронхов. Максимальная частота возникновения БЛД отмечается у детей с очень низкой массой тела при рождении, которым требовалось проведение ИВЛ [4,6,7]. Выделяют три степени тяжести бронхолегочной дисплазии: легкая, среднетяжелая, тяжелая. При определении степени тяжести БЛД недостаточно только данных о длительности в кислородной поддержке, также необходимо учитывать массу тела при рождении, наличие сопутствующей патологии, осложнений. Развитию БЛД способствуют многие факторы: незрелость легочной ткани, дефицит сурфактанта, воздействие кислорода в высоких концентрациях во время ИВЛ, отек легких, синдром аспирации, шунт слева направо при открытом аортальном протоке [9,10,13,15]. Предрасполагающими факторами являются бактериальная пневмония, ВПС, внутриутробная инфекция, отек легких, внутриутробная гипоксия плода [10,11]. В настоящее время отмечается частота развития бронхолегочной дисплазии в связи с ростом недоношенных новорожденных детей. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии, своевременное лечение на ранних этап, правильная тактика ведения таких детей снижает риск развития осложнений заболевания. Остаётся высоко актуальной проблема оценки выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении, частота развития бронхолегочной дисплазии, алгоритм ведения пациентов. Нет точных данных о качестве жизни и отдаленных последствий после перенесённой бронхолегочной дисплазии, достоверных прогностических данных и исхода БЛД. В статье рассматриваются результаты клинических и инструментальных методов исследования органов дыхания детей, имевших в анамнезе бронхолегочную дисплазию. Дана комплексная клинико-функциональная оценка респираторной функции легких у детей от 3 до 10 лет, перенесших БЛД различной степени тяжести, с помощью бодиплетизмографии, компьютерной томографии, спирографии. Предложены методы профилактики бронхолегочной дисплазии, как причины формирования хронических заболеваний легких.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, функция внешнего дыхания, бодиплетизмография

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у детей грудного и раннего возраста. По мере улучшения выхаживания глубоко недоношенных детей бронхолегочная дисплазия встречается все чаще. В России частота БЛД составляет в среднем 20% от числа всех детей, нуждающихся в ИВЛ, с колебаниями от 5 до 58% и соответствует мировым показателям [1,2,3]. В ближайшее время в России можно ожидать увеличения заболеваемости БЛД, отмечаемого и в других развитых странах мира. Это связано с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Инвалидизация пациентов, наличие у них сопутствующих заболеваний, переход в ближайшее десятилетие больных, имевших БЛД в анамнезе, во взрослую сеть, недостаточная осведомленность о данном заболевании широкого круга педиатров, терапевтов, частота ошибок в диагностике и тактике ведения больных – все это придает проблеме БЛД не только большую медицинскую, но и социальную значимость [20,21].

Бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии [1,2,3,9,10].

Цель работы

Изучить состояние органов дыхания у детей старше 3 лет, имеющих в анамнезе БЛД, для улучшения диагностики и лечения хронической патологии легких.

Задачи

Оценить факторы риска, степень тяжести клинических проявлений поражения легких у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию.

Исследовать функцию внешнего дыхания в динамике у пациентов, имеющих в анамнезе БЛД, с помощью спирографии и бодиплетизмографии.

Выявить частоту формирования хронических заболеваний бронхолегочной системы у детей с БЛД.

Материал и методы исследования

Оценка критериев диагноза и степени тяжести БЛД проведена ретроспективно при анализе данных историй болезни недоношенных детей, получавших лечение в перинатальном центре г. Нижневартовска с 2002 по 2010 год. Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А.

Диагноз БЛД был подтвержден клиническим наблюдением детей и инструментальными исследованиями (компьютерная томография, рентгенография) [1,2,3,12]. Следующим этапом работы стало катamnестическое наблюдение и клинико-инструментальное обследование органов дыхания у детей от 3 до 10 лет, имевших в анамнезе БЛД. Состояние бронхолегочной системы уточнено с помощью имиджевых исследований легких (рентгенография, компьютерная томография), а также исследованием функции внешнего дыхания с использованием спирографии и бодиплетизмографии [13,14].

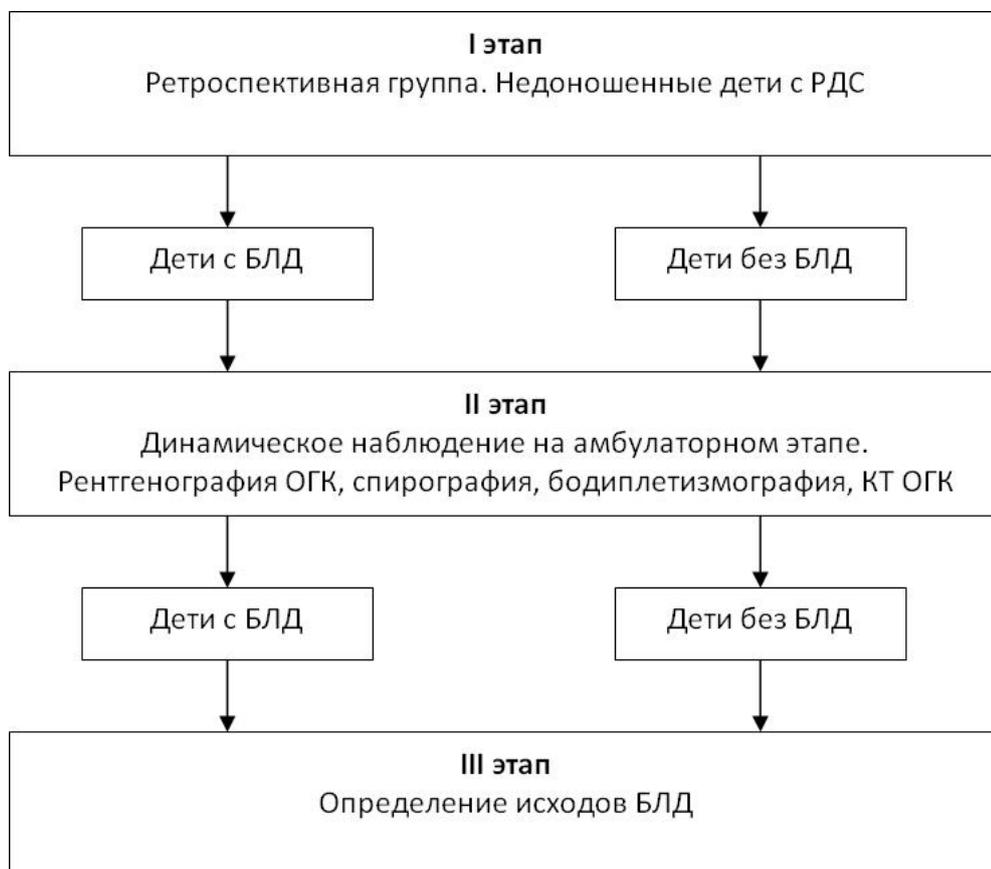
Дизайн исследования представлен тремя последовательными этапами работы (рис.1). На I этапе проведено ретроспективное исследование, в ходе которого осуществлялся анализ 120 историй болезни недоношенных новорожденных детей с РДС, получавших ИВЛ, проходивших стационарное лечение в условиях отделений реанимации и патологии новорожденных перинатального центра г. Нижневартовска. Критерии включения: недоношенные дети, имеющие высокий риск развития бронхолегочной дисплазии, искусственная вентиляция легких на первой неделе жизни, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, НСРАР).

Критерии невключения: недоношенные дети с пороками развития легких; дети с врожденными пороками сердца (кроме случаев нарушения адаптации гемодинамики, характерных для недоношенных детей – открытого артериального протока и открытого овального окна). Также из исследования исключались недоношенные дети, находившиеся на искусственной вентиляции легких в связи с тяжелыми перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза, а также с пороками развития ЦНС.

Дети были разделены на 2 подгруппы: основная – 60 недоношенных детей, которые развили БЛД, и сравнения – 60 пациентов у которых заболевание отсутствовало. Проведена оценка факторов риска формирования БЛД, состояния здоровья новорождённых и проводимого лечения в данный период. На II этапе выполнено катamnестическое наблюдение в течение 10 лет жизни за детьми, больными БЛД. Клинико-функциональное состояние органов дыхания было изучено в возрасте до 3 лет, от 3 до 7 лет и от 7 до 10 лет. Объем проведенных исследований, помимо клинического обследования, включал рентгенографию органов грудной клетки, спирографию, бодиплетизмографию, компьютерную томографию органов грудной клетки в

декретированные сроки. III этап – определение исходов и клинико-функционального состояния органов дыхания у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию.

Рис. 1. Дизайн клинического исследования.



Наиболее важным этапом исследования является исследование функции внешнего дыхания. Обследование проводилось детям в возрасте от 7 до 10 лет. Критерии невключения: дети, имевшие нейросенсорную тугоухость 3-4 степени, задержку психоречевого развития, тяжелые формы двигательных нарушений.

Для функциональных измерений использовали систему (спирограф, бодиплетизмограф) для исследования функции внешнего дыхания и проведения легочных тестов VMAX, фирмы Sensor Medics.

Все процедуры исследования и оценка результатов проведены одним врачом. Калибровку спирометра по объему проводили ежедневно перед началом работы и через 4 часа непрерывной работы прибора. Перед исследованием ребенок отдыхал в течение 30 минут.

Критерий исключения: не проводили спирометрию в том случае, если ребенок принимал бронхорасширяющие препараты перед исследованием (с учетом длительности бронхолитического действия препарата).

Перед началом исследования проводили подробный инструктаж пациента и добивались выполнения правильных форсированных дыхательных маневров. Кривые поток-объем демонстрировались на дисплее прибора, что позволяло улучшить контроль над качеством выполнения маневра. Для анализа из трех технически удовлетворительных попыток отбирали попытку с наибольшим $ОФВ_1$, при этом второй по величине $ОФВ_1$ не должен был быть меньше, чем наилучшей, более чем на 5% или 0,1 л. Спирометрию проводили сидя, с использованием носового зажима.

Система обеспечивает измерения и вычисления объемных, скоростных и временных дыхательных параметров, а также их процентных соотношений:

1. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость выдоха (л);
2. $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду (л);
3. $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – соотношение между $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ (%) - индекс Тиффно;
4. ПОС – пиковая объемная скорость выдоха (л/с);
5. СОС 25-75 – средняя объемная скорость между 25 и 75% ФЖЕЛ (л/с);
6. СОС 25 – показатель максимального потока при выдохе 25% объема ФЖЕЛ (л/с);
7. СОС 50 – показатель максимального потока при выдохе 50% объема ФЖЕЛ (л/с);
8. СОС 75 – показатель максимального потока при выдохе 75% объема ФЖЕЛ (л/с);

Полученные показатели сопоставляли с должными значениями системы R. Knudson et al., по заданным входящим данным: возраст, рост и пол пациента.

Пробу на обратимость обструкции проводили следующим образом: после аускультации и исходной спирометрии пациент ингалировал препарат сальбутамола Вентолин «GlaxoSmith Kline» (дети до 8 лет – в дозе 100 мкг, старше 8 лет – 200 мкг) из дозирующего ингалятора через спейсер «Волюматик». Аускультацию и спирометрию повторяли через 15 минут.

Пробу на обратимость обструкции считали положительной при повышении $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола на 12% и более 200 мл .

Анализ спирограмм проводили в следующем порядке:

1. Определяли степень бронхиальной обструкции;

2. Анализировали пробу на обратимость обструкции:

«Норма» – проба на обратимость обструкции отрицательная;

«Положительная проба» по ОФВ₁ (прирост ОФВ₁ на 12%);

Для всех исследований при проведении бодиплетизмографии использовали один и тот же прибор: систему для исследования функции внешнего дыхания и проведения легочных тестов VMAX, фирмы Sensor Medics. Бодиплетизмография – метод, позволяющий определять все статические объемы (общую емкость легких, объемы вдоха и выдоха, жизненную емкость легких) и емкость легких, в том числе те, которые не определяются спирографией [13,14]. Для этого все измерения проводятся в относительно герметичной кабине с заданным объемом. Пациент, как и при спирометрии, дышит в мундштук, плотно обхватывая его губами, нос при этом закрыт носовым зажимом. В процессе выполнения пациентом дыхательных маневров оценивались следующие показатели: бронхиальное сопротивление (БС), которое определяли по стандартной методике в условиях прерывания воздушного потока на 0,5 сек. Методика позволяет определять все дыхательных объёмы, включая те, которые нельзя получить при спирографии, а именно: остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), отражающие растяжимость легких и бронхиальную проходимость [13,14].

Материалы исследований подвергнуты статистической обработке. Для удобства подготовки массива клинико-физиологических и инструментальных параметров новорожденных детей и их матерей была разработана экспертная карта, на основании которой создана компьютерная база данных с использованием программы Microsoft Office Excel-2003 для работы с электронными таблицами. Для качественных признаков произведен частотный анализ с определением достоверности различий с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Практическая значимость

Разработанная система мониторинга клинико-функциональных параметров органов дыхания у детей, перенесших БЛД, позволит своевременно выявлять детей с нарушениями респираторной функции и своевременно проводить лечебные и профилактические мероприятия, что будет способствовать снижению заболеваемости детей хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) в нашем регионе.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 120 недоношенных детей с гестационным возрастом 25-34 недели ($29,9 \pm 4,1$ недель), с массой тела при рождении от 580 до 2350 граммов ($1444,7 \pm 867,6$ граммов). По массе тела дети распределились следующим образом: до 1000,0 – 25 чел. (20,8%), от 1000,0 до 1500,0 – 45 чел. (37,5%), от 1500,0 до 2000,0 – 36 недоношенных (30%), 2000,0 и более – 14 чел. (11,6%).

В процессе исследования выделены 2 подгруппы: первая – недоношенные, которые развили БЛД (основная), и вторая – пациенты, у которых заболевание отсутствовало (группа сравнения). Среди детей с БЛД 39 новорожденных (65%) имели БЛД легкой степени тяжести, 11 новорожденных (18,3%) с БЛД средней степени тяжести, 10 детей (16,6%) с тяжелой БЛД.

Гестационный возраст детей 1 подгруппы составил $28,7 \pm 3,5$, масса тела при рождении – $1110,7 \pm 530,7$ граммов. По массе тела при рождении дети распределились следующим образом: экстремально низкую массу тела (менее 1000 граммов) имели 7 человек (15,6%), очень низкую массу тела (1000-1500 граммов) – 19 человек (42,2%), низкую массу тела (1500-2000 граммов) – 16 человек (35,6%), более 2000,0 грамм – 3 пациента (6,6%)

Во 2 подгруппе гестационный возраст детей составил $31,2 \pm 2,5$ недель с колебаниями от 26 до 34 недель, масса тела при рождении – $1502,5 \pm 274,7$ граммов. По массе тела дети распределились следующим образом: до 1000,0 граммов – 8 (6,7%) человек, от 1000,0 до 1500,0 граммов – 26 человек (22,4%), от 1500,0 до 2000,0 граммов – 6 недоношенных (53,4%), 2000,0 граммов и более – 20 человек (17,2%).

Состояние при рождении у всех детей было оценено как тяжелое или очень тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени и неврологической симптоматикой (синдром угнетения ЦНС) на фоне недоношенности. Умеренная асфиксия (4-7 баллов по шкале Апгар) при рождении отмечалась у 107 детей (89,1%), 13 детей (10,8%) родились в состоянии тяжелой асфиксии (1-3 балла по шкале Апгар). В группе детей с БЛД частота тяжелой асфиксии составила 57,6% (48 новорожденных), 15,6% (13 новорожденных) с асфиксией умеренной степени. Препарат сурфактанта (Куросурф) вводился 45 детям (37,5%). Все дети с БЛД имели тяжелые проявления ДН (100%) и были в течение первых суток переведены на ИВЛ (45 человек).

Дети первой подгруппы в первые дни ИВЛ находились на средних и жестких параметрах вентиляции (концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 0,35-0,45, давление на вдохе (PiP) 22-26 см вод. ст.). Так из них 41 детей (68,3%) детей, сформировавших БЛД, вентилировались с применением «жестких» параметров ($FiO_2 \geq 0,45$; $PiP \geq 26$ см вод.ст.), тогда как 12 (18,3%) пациентов первой группы находились на ИВЛ «средних» параметров (FiO_2 0,35-0,45; PiP 22-26 см вод. ст.). Только у 13,3% новорожденных первой группы,

находившихся на ИВЛ, параметры вентиляции были мягкими ($FiO_2 \geq 0,35$, $PiP \geq 22$ см вод.ст). Таким образом, ИВЛ с жесткими параметрами сразу после рождения ребенка являлась одним из основных факторов риска формирования БЛД (критерий Фишера; $p=0,000$) (табл. 1).

Таблица 1. Параметры ИВЛ недоношенных детей ретроспективной группы

Параметры ИВЛ	1 подгруппа, дети с БЛД n=60		2 подгруппа, дети без БЛД n=60		Всего, n=120	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Не получали ИВЛ	0	0	19	31,6	19	0,000 1)*
Мягкие параметры ИВЛ ($FiO_2 \geq 0,35$, $PiP \geq 22$ см вод. ст)	7	13,3	13	21,6	20	0,221
Средние параметры ИВЛ ($FiO_2 0,35-0,45$; $PiP 22-26$ см вод. ст.)	12	18,3	25	41,6	37	0,01 1)*
Жесткие параметры ($FiO_2 \geq 0,45$; $PiP \geq 26$ см вод.ст.) ИВЛ	41	68,3	3	5	44	0,000 1)*

Примечание: * – различия между признаками значимы
p – критерий Фишера

Все недоношенные I подгруппы (100%) в декретированный срок 28 дней жизни нуждались в дополнительной оксигенации, а максимальная продолжительность ИВЛ у них составила 71 день. Из II подгруппы 42 (70 %) детей были зависимы от O_2 . Из 60 недоношенных сформировавших БЛД, легкую степень поражения легочной ткани имели 26,7% – 16 детей, у 22 пациентов преобладали среднетяжелые изменения (36,7%), 7 детей развили тяжелое заболевание (11,6%). Таким образом, чем меньше срок гестации и масса тела ребенка при рождении, тем тяжелее течение РДС, длительнее период искусственной вентиляции легких и кислородозависимость, средние и жесткие параметры ИВЛ являются факторами риска, провоцирующими развитие БЛД дети, не развившие БЛД, чаще были на средних параметрах ИВЛ.

В качестве сочетанного заболевания у всех детей отмечалось перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдромом угнетения ЦНС. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы представлены наличием открытого артериального протока (ОАП) у 14 (11,6%).

Одним из факторов риска являлся отягощенный аллергоанамнез: был выявлен у 10 детей I подгруппы, среди них наследственность отягощена по атопии у 1 ребенка, наследственность по бронхиальной астме отягощена у 11 детей, имевших в анамнезе БЛД. Среди детей 2 подгруппы отягощенный аллергоанамнез выявлен у 3 детей; отягощенный наследственный анамнез по атопии у 3 детей и у 4 детей наследственность отягощена по бронхиальной астме. Отличия не значимы, признаки встречались с

одинаковой частотой (для отягощенного аллергоанамнеза критерий Фишера, $p=0,075$, для наследственности (сумма атопия+БА) χ^2 с поправкой Йетса =1,0; $p=0,317$).

Динамические наблюдения за детьми с БЛД до возраста 3 лет позволило выявить, что легочная функция улучшается с возрастом, но повышенная гиперреактивность дыхательных путей сохраняется не менее 3 лет. Частыми жалобами со стороны родителей являются «тяжелое дыхание», «частое дыхание». Наибольшая частота нарушений респираторной функции регистрируются у детей с БЛД в возрасте до 2 лет. Дети с БЛД часто подвержены инфицированию респираторной вирусной инфекцией. Инфекции дыхательных путей могут приводить к быстрому развитию дыхательной недостаточности. У большинства детей в возрасте старше 3 лет, имевших в анамнезе БЛД, отмечалось медленное улучшение и нормализация состояния, но у части больных нарушения сохраняются длительно, бронхообструктивный синдром усиливается при интеркуррентной респираторной, чаще вирусной, инфекции, дети склонны к более частому возникновению персистирующих симптомов и заболеваний, протекающих с обструкцией дыхательных путей, пневмоний. Наблюдение за детьми в возрасте от 7 до 10 лет, имевших в анамнезе БЛД, позволило выявить, что у большинства детей сохраняется снижение толерантности к физической нагрузке, отставание физического развития, снижение адаптивных функций организма. Практически у всех детей сохраняется склонность к частым респираторным заболеваниям.

Рентгенография грудной клетки является классическим и основным методом обследования детей с заболеваниями органов дыхания, в том числе и глубоко недоношенных [12]. Всем детям, имевшим в анамнезе БЛД, проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой проекции на аппарате рентгенодиагностики ARS. Детям I и II подгруппы в возрасте старше 3 лет была проведена спиральная компьютерная томография. По результатам обследования наиболее частым исходом у детей I подгруппы выявлен пневмофиброз в 15% (критерий Фишера, $p=0,054$), патология развития легких выявлена в 10% случаев (критерий Фишера, $p=0,114$), в 5% патология развития бронхов (критерий Фишера, $p=0,617$), эмфизема легких выявлена у 3,3% детей (критерий Фишера, $p=1,000$), бронхоэктазы 3,3% (критерий Фишера, $p=0,496$). Отсутствие патологических изменений выявлено в 33,3% случаев ($\chi^2 = 5,71$, $p=0,017$).

Среди детей 2 подгруппы отсутствие патологических изменений выявлено у 55%, пневмофиброз у 5%, патология развития легких и патология развития бронхов в 1,6%, признаки эмфиземы легких – 1 ребенок, 1,6%. В целом у детей с БЛД чаще обнаруживались разнообразные изменения на МСКТ легких, однако специфичных для исхода заболевания признаков установлено не было.

Наиболее важным этапом исследования является исследование функции внешнего дыхания. Учитывая особенности проведения исследования, обследование выполнено детям в возрасте старше 5 лет. Обследование было проведено у 38 детей, имевших в

анамнезе бронхолегочную дисплазию различной степени тяжести. Спирографию не проводили у 22 детей, имевших в анамнезе БЛД. Среди детей второй подгруппы спирография проводилась у 58 детей, не проводилась у 2 детей. По результатам спирографии у 9 детей (23,6%) первой подгруппы обструкция не выявлена – все показатели превышают 80% от должного значения что значительно ниже, чем в 2 подгруппе – 55,1%. «Легкие нарушения» (легкая обструкция), при $ОФВ_1$ более 70% от должного, выявлены у 16 (42,1%) детей I подгруппы ($\chi^2 = 3,6$; критерий Фишера, $p=0,091$). «Умеренные нарушения» у детей, имевших в анамнезе БЛД (умеренная обструкция) – $ОФВ_1$ 60-69% от должного выявлены у 11 (28,9%) (критерий Фишера, $p=0,0007$). Среди детей I подгруппы «Выраженные нарушения» (тяжелая обструкция) – $ОФВ_1$ менее 60% от должного 2 (5,2%) (критерий Фишера, $p=0,058$). При проведении пробы на обратимость обструкции: отрицательная проба на обратимость обструкции у детей I подгруппы 2 (5,2%) (критерий Фишера, $p=0,000$); «положительная проба по $ОФВ_1$ (прирост $ОФВ_1$ на 12-19%) составила 13 (34,2%) (критерий Фишера, $p=0,0003$).

Среди детей 2 подгруппы по результатам проведения спирографии выявлены следующие изменения: у 33 (55,1%) детей выявлены «нормальные» показатели $ОФВ_1$, показатели превышают 80% от должного значения. «Легкие нарушения» (легкая обструкция), при $ОФВ_1$ более 70% от должного, выявлены у 23 (41%) детей II подгруппы. «Умеренные нарушения» (умеренная обструкция $ОФВ_1$ 60-69% от должного) выявлены у 2 детей (3,4%); «выраженные нарушения» (тяжелая обструкция) у детей второй подгруппы не выявлены. При проведении пробы на обратимость обструкции: отрицательная проба на обратимость обструкции выявлена в 41 (72,4%) случаев среди детей II подгруппы; «положительная проба по $ОФВ_1$ (прирост $ОФВ_1$ на 12-19%) у всего лишь 5 (8,6%) детей, не имевших в анамнезе бронхолегочную дисплазию (табл. 2).

Таблица 2. Показатели вентиляционной функции легких ретроспективной группы.

Характер выявленной патологии	1 подгруппа, дети с БЛД n=38		2 подгруппа, дети с РДС n=58		Всего, n=96	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Нормальные показатели ФВД $ОФВ_1$ 1 более 80%	9	23,6	32	55,1	41	
Легкие нарушения ФВД $ОФВ_1$ 70-79%	16	42,1	24	41	40	0,091
Умеренные нарушения ФВД $ОФВ_1$ 60-69%	11	28,9	2	3,4	13	0,0007 ^{1)*}
Выраженные нарушения ФВД $ОФВ_1$ менее 60%	2	5,2	0	0	2	0,058 ^{3)*}
Отрицательная проба на обратимость обструкции	2	5,2	42	72,4	44	0,000
Положительная проба на обратимость обструкции (прирост $ОФВ_1$ на 12-19%)	13	34,2	5	8,3	18	0,0003 ^{3)*}

Примечание: * – различия между признаками значимы
p – критерий Фишера

Показатели бодиплетизмографии свидетельствуют о повышении бронхиального сопротивления преимущественно у детей с БЛД (73,6%, критерий Фишера, $p=0,027$). ООЛ чаще повышен у детей с БЛД (52,6%, критерий Фишера, $p=0,02$) (табл. 3).

Таблица 3. Объемные показатели функции дыхания ретроспективной группы.

Характер выявленной патологии	1 подгруппа, дети с БЛД n=38		2 подгруппа, дети без БЛД n=58		Всего, n=96	p
	Абс.	%	Абс.	%		
БС повышено	28	73,6	25	43,1	53	0,027 ^{1)*}
ЖЕЛ повышена	4	10,5	4	6,8	8	0,70
ЖЕЛ понижена	10	26,3	9	15,5	19	0,30
ОЕЛ повышена	3	7,8	5	8,6	8	1,00
ОЕЛ понижена	8	21,0	6	10,3	14	0,38
ООЛ повышен	20	52,6	17	29,3	37	0,02 ^{1)*}
ООЛ понижен	12	31,5	6	10,3	18	0,004 ^{1)*}

Примечание: * – различия между признаками значимы
p – критерий Фишера

Анализируя полученные данные можно сказать, что у детей, перенесших в анамнезе бронхолегочную дисплазию, результаты спирографии отражали наличие вентиляционных нарушений различной степени выраженности, большинство же детей, не сформировавших заболевание, имели нормальную функцию легких. Снижение ОФВ₁ до 70% с равной частотой встречалось в обеих группах, однако умеренные нарушения вентиляции были более характерны для исходов БЛД. Резюмируя сравнительные данные можно с уверенностью сказать, что дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию, имеют обструктивные нарушения умеренной степени выраженности в более старшем возрасте.

При проведении пробы на обратимость бронхообструкции у детей, перенесших БЛД, значимо чаще регистрировался положительный результат, тогда как дети без исхода в БЛД не имели ответа на ингаляцию бронхолитика. Это, возможно, свидетельствует о высоком риске формирования обструктивной патологии легких как исхода бронхолегочной дисплазии.

На основании катамнестического наблюдения с оценкой клинических симптомов, а именно рецидивирующего течения обструктивного синдрома, пневмонии, снижения толерантности к физической нагрузке, отставания темпов физического развития и учитывая результаты «имиджевых» исследований с результатами функциональных методов исследования (спирографии, бодиплетизмографии) в качестве исходов бронхолегочной дисплазии можно рассматривать (табл. 4):

- клиническое выздоровление у 33 детей (55%);

- бронхиальная астма у 24 детей (40%)
- рецидивирующий бронхит у 18 детей (30%);
- пневмофиброз у 9 детей (15%);
- патология развития бронхов у 3 детей (5%);
- патология развития легких у 6 детей (10%);
- бронхоэктазия у 2 детей (3,3%).

Таблица 4. Исходы БЛД ретроспективной группы.

Характер выявленной патологии	1 подгруппа, дети с БЛД n=60		2 подгруппа, дети с РДС n=60		Всего, n=120	p
	Число	Процент	Число	Процент		
Клиническое выздоровление	33	55%	38	63,3%	71	0,353
Бронхит	18	30%	15	25%	33	0,540
Бронхиальная астма	24	40%	5	8,3%	45	0,0001 ^{1)*}
Патология развития легких	6	10%	1	1,6%	7	0,114
Патология развития бронхов	3	5%	1	1,6%	4	0,617
Пневмофиброз	9	15%	3	5%	12	0,125
Бронхоэктазия	2	3,3%	0	0	2	0,496

Примечание: * – различия между признаками значимы
p – критерий Фишера

Кроме того, у наблюдаемых детей, имевших в анамнезе бронхолегочную дисплазию, выявлен целый ряд сопутствующей патологий: детский церебральный паралич у 31,6% детей, нейросенсорная тугоухость 3-4 ст. у 10%, атрофия зрительного нерва у 10%, задержка психомоторного развития у 20% детей, деформация грудной клетки у 20%, у 48,3% детей имеется инвалидность.

Выводы

Здоровье детей – один из важнейших показателей, определяющих развитие страны. Внедрение современных перинатальных технологий, использование методов интенсивной поддержки в лечении недоношенных новорождённых привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. В России можно ожидать роста заболеваемости патологией, которая присуща этой категории пациентов: бронхолегочной дисплазии (БЛД). С целью предупреждения данного заболевания, а также последствий БЛД необходима реализация нескольких основных этапов:

1. Профилактика преждевременных родов, своевременное выявление хронической патологии будущих матерей, своевременное лечение соматической патологии и предупреждение развития гестоза [5,19].
2. При рождении недоношенного ребенка важна своевременная профилактика развития РДС и предупреждение развития БЛД. Важно использование «щадящих» параметров ИВЛ [14,15,16,17,18].
3. При формировании БЛД с целью снижения риска развития тяжелых и среднетяжелых форм бронхолегочной дисплазии важно своевременное и адекватное использование ИГК, наблюдение детей, профилактика ОРЗ, своевременная адекватная вакцинопрофилактика, своевременное лечение респираторных заболеваний. Дети грудного и раннего возраста с БЛД нуждаются в постоянном динамическом наблюдении врача-педиатра участкового во все периоды заболевания, контролем массо-ростовых показателей, наблюдении пульмонолога, невролога, офтальмолога, кардиолога и обследовании, включающем рентгенографию органов грудной клетки. При развитии эпизодов бронхиальной обструкции или персистенции одышки у детей с БЛД прежде всего должно быть исключено обострение заболевания [1,12,20,21,22,23,24].
4. Детям грудного и раннего возраста, страдающим среднетяжелой и тяжелой БЛД недоношенных, для снижения частоты обострений и госпитализаций в связи с ними рекомендуется применение базисной ингаляционной терапии суспензией Будесонида в дозе 500 мкг/сут с помощью компрессионных небулайзеров [5,17].
5. Особое внимание следует уделять общему состоянию детей, выраженности симптомов дыхательной недостаточности, физикальным изменениям в легких, изменениям сердечно-сосудистой системы, проведению рентгенологического исследования легких с проведением анализа предыдущих рентгенограмм с целью выявления вновь появившихся изменений [1,12].
6. Исследование функции внешнего дыхания в возрасте старше 6 лет детям, имевшим в анамнезе РДС и БЛД, должно быть обязательным с целью своевременного выявления и предупреждения формирования заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, в особенности бронхиальной астмы [13,14].

Список литературы

1. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. М., 2010. 48 с.
2. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беяшова М.А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни. *Педиатрия* 2016; 95 (1): 72-79.
3. Сахипова Г.А., Павлинова Е.Б. Бронхолегочная дисплазия у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал* 2017; 37 (2): 75-81.
4. Northway, W.H., Rosan R.S., Peter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357-368.
5. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 9 (2): 29-35.
6. Панченко А. С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О. А., Игнатъева А. В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология легочной ткани. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 117 (2): 61-64.
7. Сахипова Г.А. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы. *Доктор.Ру. Педиатрия* 2017; (4): 34-38.
8. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с.
9. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И. Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. *Педиатр* 2017; 8 (3): 142-150.
10. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатъева А.В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология лёгочной ткани. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2013; 117 (2): 61-64.
11. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Нестеров Д.И. Особенности состояния недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (2): 251-255.
12. Цыгина Е.Н., Давыдова И.В., Кустова О.В. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей. *Медицинская визуализация* 2008; (2): 116-121.
13. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2013; (2): 38-41.
14. Черняк А.В. Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009.
15. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD000510.
16. Sandri F., Plavka R., Ancora G. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e1402–e1409.
17. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1970-1979.
18. Calum T. Roberts, M.B., Ch.B. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1142-1151.

19. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А, Сафонова Т.И., Брейль А.П., Корнеева Т.Ю. Анализ клинической и фармакоэкономической эффективности комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. *Сибирское медицинское обозрение* 2012; (1): 41-46.
20. Павлинова Е.Б., Веркашинская О.А., Кривцова Л.А. Значение применения сурфактанта при формировании БЛД у недоношенных новорожденных. Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием. М., 2012. С. 550.
21. Павлинова Е.Б., Веркашинская О.А., Кривцова Л.А Профилактика бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. *Вестник Уральской государственной медицинской академии* 2012: 115.
22. Павлинова Е.Б., Геппе Н.А. Прогнозирование исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2012. С. 113.
23. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2013; 5(1): 5-11.
24. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: непростые ответы на непростые вопросы: Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2016. 204
25. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10(4): 30-6.
26. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010. 86 с.
27. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. 152 с.

Clinical Functional Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

Pavlinova E. B.¹

Doctor of Medicine, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics,

Sahipova G. A.^{2,1}

Pulmonologist, Head, Paediatrics Department doctor-pulmonologist, head of paediatric Department; Postgraduate

1 – Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health

2 – Nizhnevartovsk city children's clinic Khanty-Mansiysk Autonomous District

Corresponding Author: *Sahipova Gulnara Adievna; e-mail: ms.sahipova@mail.ru*

Conflict of interest. *None declared.*

Funding. *The study was carried out with the support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the research project No. 18-015-00219 A*

Summary

Currently, children's respiratory diseases, accompanied by bronchial obstruction syndrome, rank at one of the first places in the structure of respiratory diseases. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is an acquired chronic

obstructive pulmonary disease developing because of respiratory distress syndrome in premature infants and/or artificial lung ventilation (ALV), accompanied by hypoxemia and bronchial hyperreactivity. The maximum incidence of BPD is observed in children with very low birth weight, who required ALV [4,6,7]. There are three distinguished severity degrees of bronchopulmonary dysplasia: light, medium, heavy. When determining the severity of BPD is not enough to consider only data on the duration of oxygen support, it is also necessary to take into account the infant's bodyweight at birth, the presence of comorbidities and complications. The development of BPD is facilitated by many factors: immaturity of pulmonary tissue, surfactant deficiency, exposure to high concentrations of oxygen during ALV, pulmonary edema, aspiration syndrome, shunt from left to right with an open aortic duct [9,10,13,15]. Predisposing factors are bacterial pneumonia, intrauterine infection, pulmonary edema, fetal hypoxia [10,11]. Currently, there is a marked increase in the development of bronchopulmonary dysplasia due to the growing number of premature infants. Early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia, timely treatment at an early stage, the correct management tactics of such cases reduces the risk of complications of the disease [5,8,14,17]. At present, the problem of assessing the survival rate of children with very low birth weight, the frequency of bronchopulmonary dysplasia, and the algorithm of patient management remains highly relevant [11,19]. There is no accurate data on the quality of life and long-term effects after bronchopulmonary dysplasia, reliable prognostic data and the outcome of BPD [20,21]. The article presents results of clinical and instrumental research of respiratory organs of children with a history of bronchopulmonary dysplasia. Comprehensive clinical and functional evaluation of lung respiratory functions in children from 3 to 10 years after BPD of varying severity is given, based on body plethysmography, CT, spirometry. Methods of prevention of bronchopulmonary dysplasia, causing chronic lung diseases, are proposed.

Keywords: extremely low birth weight, premature births, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, bronchial asthma, bronchitis, pneumofibrosis

References

1. Ovsyannikov D.Yu. Bronholegochnaya displaziya u detej pervyh trekh let zhizni [Bronchopulmonary dysplasia in children of the first three years of life]. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.m.n. [Author's abstract, Doctor of Medicine thesis]. Moscow, 2010. (In Russ.)
2. Bojцова E.V., Ovsyannikov D.Yu., Belyashova M.A. Struktura intersticial'nyh zabolevanij legkih u detej pervyh dvuh let zhizni [Structure of interstitial lung diseases in children during the first two years of life]. *Pediatriya [Pediatrics]* 2016; 95 (1): 72-79. (In Russ.)
3. Sahipova G.A., Pavlinova E.B. Bronholegochnaya displaziya u detej (obzor literatury) [Bronchopulmonary dysplasia in children (literature review)]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]* 2017; 37 (2): 75-81. (In Russ.)
4. Northway, W.H., Rosan R.S., Peter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357-368.
5. Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Daniehl-Abu M. Sovremennye podhody k profilaktike i lecheniyu bronholegochnoj displazii [Current approaches to the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]* 2016; 9 (2): 29-35. (In Russ.)
6. Panchenko A.S., Gajmolenko I.N., Tihonenko O.A., Ignat'eva A.V. Bronholegochnaya displaziya: prichiny formirovaniya i morfologiya legochnoj tkani [Bronchopulmonary dysplasia: causes of the formation and morphology of lung tissue]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]* 2013; 117 (2): 61-64. (In Russ.)
7. Sahipova G.A. Bronholegochnaya displaziya u nedonoshennyh detej: aktual'nost' problemy [Bronchopulmonary dysplasia in premature infants: the urgency of the problem]. *Doktor.Ru. Pediatriya [Doktor.Ru. Pediatrics]* 2017; (4): 34-38. (In Russ.)

8. Sovremennye podhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronholegochnoj displazii. Pod red. A.A. Baranova, L.S. Namazovoj-Baranovoj, I.V. Davydovoj [Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Edited by A.A. Baranova, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova]. Moscow: Peditr, 2013. (In Russ.)
9. Prometnoj D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Faktory riska, prediktory i sovremennaya diagnostika bronholegochnoj displazii [Risk factors, predictors and modern diagnostics of bronchopulmonary dysplasia]. *Pediatr [Pediatrician]* 2017; 8 (3): 142-150. (In Russ.)
10. Panchenko A.S., Gajmolenko I.N., Tihonenko O.A., Ignat'eva A.V. Bronholegochnaya displaziya: prichiny formirovaniya i morfologiya lyogochnoj tkani [Bronchopulmonary dysplasia: causes of the formation and morphology of lung tissue]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]* 2013; 117 (2): 61-64. (In Russ.)
11. Chernenkov Yu.V., Nechaev V.N., Nesterov D.I. Osobennosti sostoyaniya nedonoshennyh novorozhdennyh s bronholegochnoj displaziej [Features of the state of premature infants with bronchopulmonary dysplasia]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]* 2017; 13 (2): 251-255. (In Russ.)
12. Cygina E.N., Davydova I.V., Kustova O.V. Radiologicheskie issledovaniya pri bronholegochnoj displazii u detej [Radiological examinations in children with bronchopulmonary dysplasia]. *Medicinskaya vizualizaciya [Medical imaging]* 2008; (2): 116-121. (In Russ.)
13. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Klinicheskoe primenenie metoda bodipletizmografii [Clinical application of body plethysmography]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya [Atmosphere. Pulmonology and Allergology]* 2013; (2): 38-41. (In Russ.)
14. Chernyak A.V. Funkcional'naya diagnostika v pul'monologii. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. A.G. Chuchalina [Functional diagnostics in pulmonology. Practical guide. Edited by A.G. Chuchalin]. Moscow, 2009. (In Russ.)
15. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD000510.
16. Sandri F., Plavka R., Ancora G. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e1402–e1409.
17. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1970-1979.
18. Calum T. Roberts, M.B., Ch.B. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1142-1151.
19. Pavlinova E.B., Krivcova L.A., Safonova T.I., Brejl' A.P., Korneeva T.Yu. Analiz klinicheskoy i farmakoekonomicheskoy ehffektivnosti kompleksnoj medikamentoznoj profilaktiki bronholegochnoj displazii u nedonoshennyh novorozhdennyh [Analysis of the clinical and pharmaco-economic effectiveness of complex drug prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]* 2012; (1): 41-46. (In Russ.)
20. Pavlinova E.B., Verkashinskaya O.A., Krivcova L.A. Znachenie primeneniya surfaktanta pri formirovanii BLD u nedonoshennyh novorozhdennyh. Aktual'nye problemy pediatrii: sb. materialov XVI Kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem [The value of the use of surfactant in the formation of BPD in preterm infants. Actual problems of pediatrics: Proceedings of the XVI Congress of Pediatricians of Russia with international participation]. Moscow, 2012. (In Russ.)

21. Pavlinova E.B., Verkashinskaya O.A., Krivcova L.A. Profilaktika bronholegochnoj displazii u nedonoshennyh novorozhdennyh [Prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns]. *Vestnik Ural'skoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ural State Medical Academy]* 2012: 115. (In Russ.)
22. Pavlinova E.B., Geppe N.A. Prognozirovaniye iskhodov respiratornogo distress-sindroma u nedonoshennyh novorozhdennyh. Sbornik trudov XXII Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya [Predicting outcomes of respiratory distress syndrome in preterm infants. Collection of papers of the XXII National Congress on Respiratory Diseases]. Moscow, 2012. (In Russ.)
23. Bojtcova E.V., Bogdanova A.V., Ovsyannikov D.Yu. Posledstviya bronholegochnoj displazii dlya respiratornogo zdorov'ya detej, podrostkov i molodyh vzroslyh [Consequences of bronchopulmonary dysplasia for the respiratory health of children, adolescents and young adults]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii [Issues of diagnosis in pediatrics]* 2013; 5(1): 5-11. (In Russ.)
24. Il'ina S.V., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vakcinaciya dlya vsekh: neprostye otvety na neprostye voprosy: Rukovodstvo dlya vrachej [Vaccination for everyone: difficult answers to difficult questions: A guide for doctors]. Moscow: Pediatr, 2016. (In Russ.)
25. Tatochenko V.K. Vakcinaciya nedonoshennyh i malovesnyh detej [Vaccination of premature and low birth weight babies]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]* 2013; 10(4): 30-6. (In Russ.)
26. Nacional'naya programma optimizacii vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossijskoj Federacii [National program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation]. Moscow, 2010. (In Russ.)
27. Ovsyannikov D.Yu. Sistema okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam, stradayushchim bronholegochnoj displaziej: Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej. Pod red. L. G. Kuz'menko [The system of medical care for children suffering from bronchopulmonary dysplasia: A guide for practitioners. Edited by L.G. Kuz'menko]. Moscow: MDV, 2010. (In Russ.)