

Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых

Е.В.Бойцова¹, О.Н.Титова¹, Д.Ю.Овсянников², А.В.Богданова¹

1 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Информация об авторах

Бойцова Евгения Викторовна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; факс: (812) 234-90-46; e-mail: titiva-on@mail.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д. м. н., заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (499) 236-11-52; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Богданова Алевтина Викторовна – д. м. н., профессор, старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: alevbogdanova@yandex.ru

Резюме

Недоношенность, а также осложнение респираторного дистресс-синдрома новорожденных и респираторной терапии в неонатальном периоде – бронхолегочная дисплазия (БЛД) – в настоящее время рассматриваются как высоковероятные факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых. Персистирующие уменьшение размеров легких у недоношенных и патоморфологические изменения, свойственные БЛД, обуславливают нарушения вентилиационной способности легких и клинические симптомы хронической дыхательной недостаточности и / или бронхиальной обструкции как в детском возрасте, так и нередко – у подростков и взрослых. В обзоре на основании собственных и литературных данных приведены сведения о клинических, функциональных и структурных последствиях недоношенности и БЛД у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых. Представленные клинические данные являются результатами исследования функции внешнего дыхания методами спирографии, спирометрии, эргоспирометрии, плетизмографии, вымывания азота, тестов с физической нагрузкой и метахолином, исследования диффузионной способности легких и свидетельствуют о длительном сохранении нарушений функции дыхания в виде эмфиземы, фиброза, утолщения стенок бронхов в старшем возрасте, а также структурных изменениях легочной ткани при проведении компьютерной томографии. Приводится обоснование отнесения пациентов с БЛД в анамнезе к группе риска раннего развития ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, последствия, функция внешнего дыхания, рентгенография, взрослые.

Для цитирования: Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 87–96. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96

Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults

Evgeniya V. Boytsova¹, Olga N. Titova¹, Dmitriy Yu. Ovsyannikov², Alevtina V. Bogdanova¹

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

Author information

Evgeniya V. Boytsova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Director of Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-40; fax: (812) 234-90-46; e-mail: titiva-on@mail.ru

Dmitriy Yu. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of Department of Pediatrics, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (499) 236-11-52; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Alevtina V. Bogdanova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: alevbogdanova@yandex.ru

Abstract

Prematurity and bronchopulmonary dysplasia (BPD), which is a complication of the neonatal respiratory distress-syndrome and respiratory therapy in neonates, are currently considered as possible risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults. Persisting reduction in the lung size in prematurely born children and pathological lesion typical for BPD can lead to ventilation disorders and clinical signs of chronic

respiratory failure and / or bronchial obstruction in the children, adolescents and adults. Clinical, functional and morphological consequences of prematurity and BPD in preschool and school-aged children, adolescents and adults are discussed in this review considering the authors' experience and the published data. The lung function abnormalities persist for lifetime. The lung tissue structural lesions, such as emphysema, fibrosis, the bronchial wall thickening, could be found on computed tomography. Therefore, patients with the history of BPD should be treated as risk group for early development of COPD.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, consequences, spirometry, X-ray, adults.

For citation: Boytsova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Yu., Bogdanova A.V. Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 87–96 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96

Респираторные проблемы детей, родившихся недоношенными, определяются анатомической незрелостью легких, недоразвитием грудной клетки, воспалительными и фиброзными изменениями в бронхах и интерстициальной ткани, связанными с реанимацией в неонатальном периоде. Большой интерес для педиатрической и терапевтической пульмонологии представляет изучение влияния этих процессов на дальнейшее развитие легких и значения респираторных заболеваний периода новорожденности при выявлении патологии в детском и взрослом возрасте с учетом компенсаторных возможностей детского организма.

Впервые бронхолегочная дисплазия (БЛД) как тяжелое обструктивное заболевание легких, сопровождавшееся высокой летальностью, описана в 1967 г. у недоношенных детей с достаточно высокими гестационным возрастом и массой тела при рождении. Совершенствование методов выхаживания преждевременно родившихся младенцев привело к снижению тяжести заболевания, но в связи с увеличением числа глубоко недоношенных детей частота болезни не уменьшилась [1, 2].

При классической БЛД, широко распространенной в 1960–80-е годы, интенсивное воспаление и деструкция сравнительно зрелых легочных структур приводили к повреждению дыхательных путей, особенно дистальных, а также легочной паренхимы с развитием перибронхиолярного и интерстициального фиброза. Главная особенность новой БЛД — диффузное уменьшение альвеолярного развития и клинически значимая потеря поверхности газообмена. При этом повреждение дыхательных путей, выраженность воспаления и фиброза обычно слабее, чем при классической форме [3]. Хотя в последние годы в результате изменения условий выхаживания и появления возможности оказания эффективной медицинской помощи в более раннем гестационном возрасте патофизиологические основы болезни изменились, новорожденные с БЛД продолжают представлять собой серьезную мультидисциплинарную проблему для здравоохранения, в т. ч. вследствие имеющихся нарушений легочной вентиляции и газообмена.

В раннем периоде БЛД характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами. Согласно существующему представлению, по мере развития ребенка происходит «перерастание болезни», уменьшение выраженности клинических прояв-

лений заболевания или даже нормализация функции внешнего дыхания (ФВД). Попытки научно оценить последствия БЛД у подростков и взрослых предпринимались в отдельных исследованиях, однако до настоящего времени исходы заболевания, его значение для респираторной патологии детей и взрослых точно не определены. Сложность долгосрочного прогноза у пациентов с БЛД определяется тем, что больные, у которых данная патология выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли 2–4-го десятилетия жизни.

В России первые публикации, посвященные этой проблеме, появились в 1990-е годы. Широкое использование сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных и шадающих режимов респираторной поддержки относится к началу 2000-х гг., с чем связано отсутствие отечественных работ, посвященных последствиям БЛД у детей старшего возраста и взрослых [4, 5].

Клинические симптомы

Известно, что дети с классической БЛД имеют повторные эпизоды свистящего дыхания в первые 2 года жизни, а после 2-летнего возраста каждый 5-й ребенок страдает от рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции [2, 6, 7]. По данным российских исследований, симптомы рецидивирующей бронхиальной обструкции при интеркуррентных заболеваниях выявляются у 80–88 % детей с БЛД в возрасте 2–10 лет* [4]. В ряде исследований подтверждено увеличение частоты хронического кашля и свистящего дыхания у детей дошкольного и школьного возраста, рожденных недоношенными, у которых в периоде новорожденности проводилась пролонгированная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и развилась БЛД [1, 8, 9]. В отдельных работах отмечалось, что как у подростков, так и у взрослых с БЛД в анамнезе хронические респираторные симптомы могут сохраняться после периода новорожденности. Так, в исследовании *P.M.Wong et al.* (2008) приведено наблюдение группы взрослых с БЛД в анамнезе. У 10 % обследованных отмечены респираторные проблемы и назначено лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) [10]. *S.J.Howling et al.* (2000) отмечены респираторные симптомы у 3 из 5 взрослых с диагностированной в период новорожденности БЛД [11].

У недоношенных детей наблюдается более высокая частота эпизодов бронхиальной обструкции в ран-

* Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.

нем возрасте по сравнению с доношенными [8, 12–15]. БЛД впервые описан *W.H.Northway*; в его исследовании сравнивались 3 группы подростков и молодых взрослых с БЛД в анамнезе, а также без БЛД, но родившихся с низким гестационным возрастом, и здоровых субъектов. Из пациентов с БЛД ($n = 26$) в анамнезе у 6 (23 %) отмечены хронические респираторные симптомы. В данной группе чаще, чем в других наблюдались свистящее дыхание и повторные инфекции нижних дыхательных путей [16].

Большинство исследователей подчеркивают отчетливую тенденцию к клиническому улучшению и постепенному снижению частоты или полному исчезновению обструктивных эпизодов, даже в случае, когда при исследовании вентиляционной функции легких имеются стойкие необратимые изменения [1, 16, 17].

Синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы (БА) у детей с БЛД. По результатам метаанализа (2013) (30 исследований; 6 стран; 1,5 млн пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет) установлена высокая частота эпизодов свистящего дыхания и БА у недоношенных детей с БЛД и без таковой. В обсуждении результатов исследования указано на трудность проведения дифференциальной диагностики между этими двумя заболеваниями, особенно у детей раннего возраста; подчеркивается, что вклад атопии в рецидивирующие обструктивные эпизоды у детей с БЛД неизвестен и требует уточнения [17]. В более ранних исследованиях не обнаружено повышения частоты наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям у детей с БЛД [8, 18, 19]. По данным собственного лонгитудинального наблюдения детей ($n = 920$) с БЛД в Москве, частота БА составила 4,1 %, не отличаясь от популяционной частоты БА у детей.

Маркером эозинофильного воспаления, характерного для БА, считается повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. В результате исследований по определению этого показателя у детей после БЛД подтвержден его низкий уровень, несмотря на имеющиеся повторные обструктивные эпизоды [20–22]. Отсутствие полной обратимости симптома свистящего дыхания и сохранение нарушений бронхиальной проходимости при лечении бронходилататорами и ингаляционными ГКС, стойкие фиброзные изменения, часто выявляемые при рентгенологическом исследовании у этих пациентов, по мнению большинства авторов, также свидетельствуют о противояллергической природе имеющихся респираторных симптомов [4, 11, 23, 24].

Показатели функции внешнего дыхания

Основными синдромами нарушения вентиляционной способности легких у детей с БЛД в раннем периоде болезни являются нарушение бронхиальной проходимости, гиперреактивность дыхательных путей, изменение легочных объемов, нарушение эластических свойств и диффузионной способности

легких (ДСЛ). Подобные, но менее выраженные нарушения описаны у родившихся недоношенными детьми без серьезных неонатальных респираторных проблем [1, 5, 6]. Изменения этих показателей в детском, подростковом возрасте и у взрослых изучались в ряде исследований (табл. 1).

По результатам метаанализа 18 исследований ФВД у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших классической формой БЛД в 1990-е годы, установлено, что в 16 исследованиях показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель $ОФВ_1 < 80$ %. В 4 из 18 представленных исследований представлены данные о детях с новой БЛД, значения $ОФВ_1$ у этих пациентов не отличались от такового у детей с классической формой болезни [1]. Подобные результаты получены в более поздних исследованиях легочной функции у детей с новой БЛД [25–27].

В одном из первых исследований, посвященных долговременным последствиям БЛД, *W.H.Northway et al.* (1990) у 67 % взрослых с БЛД в периоде новорожденности обнаружены обструктивные изменения показателей ФВД, у 24 % регистрировалась необратимая обструкция бронхов. В этой группе отмечались статистически достоверное снижение показателей $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ($МОС_{25-75}$), повышение бронхиального сопротивления и частоты выявления бронхиальной гиперреактивности по сравнению с контрольными группами [16].

T.Halvorsen et al. (2004) обследованы пациенты ($n = 46$; средний возраст – 17,7 года), родившиеся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), у 12 из которых отмечена среднетяжелая или тяжелая БЛД. У обследованных подтверждены сохраняющиеся нарушения бронхиальной проходимости и бронхиальная гиперреактивность, отмечена тенденция к увеличению обструктивных изменений при более тяжелой болезни в периоде новорожденности [28].

L.W.Doyle et al. (2001, 2006) наблюдались изменения показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей у пациентов в возрасте 8, 11 и старше 18 лет, родившихся недоношенными (масса тела при рождении < 1500 г) с БЛД и без БЛД в периоде новорожденности. При отсутствии БЛД скоростные показатели к 18 годам находились в пределах нормы, хотя имелась тенденция к несколько более низким значениям по сравнению с нормой. У пациентов с БЛД в анамнезе отмечались достоверно более низкие показатели $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ по сравнению с группой без БЛД в любом возрасте, расцениваемые как признаки хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Не отмечено зависимости исследуемых показателей от гестационного возраста, массы тела и роста при рождении. При сравнении данных в возрасте 8 и 18 лет

Таблица 1

Результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, родившихся недоношенными, и детей с бронхолегочной дисплазией в школьном, подростковом возрасте и у молодых взрослых с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Table 1

Lung function in prematurely born children and children with bronchopulmonary dysplasia in school age, adolescence and early adulthood

Автор, год публикации, источник	Характеристика пациентов	n	Возраст, годы	Метод	Результаты
W.H.Nortway et al., 1990 [16]	БЛД	26	18,0 ± 2,7	Плетизмография, спирография, метод вымывания азота, тест с метахолином	↓ ОФВ ₁ ↓ МОС ₂₅₋₇₅ ↑ Raw БГ
A.McLeod et al., 1996 [15]	Недоношенность	296	8–9	Спирометрия, тест с физической нагрузкой	↓ ОФВ ₁ ↓ ФЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ БГ
S.J.Howling et al., 2000 [11]	БЛД	5	20–26	Спирометрия, плетизмография,	↓ ОФВ ₁ ↓ МОС ₅₀ ↑ ООЛ / ОЕЛ БГ
T.Halvorsen et al., 2004 [28]	БЛД	36	18,3	Спирометрия, плетизмография	Тенденция ↑ ООЛ и ↑ ОЕЛ
E.J.Vrijlandt et al., 2006 [32]	Недоношенность	20 (у 8 – БЛД)	19	Спирометрия, плетизмография, эргоспирометрия, ДСЛ	↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ при БЛД ↓ Диффузии
L.W.Doyle 2006 [30]	Недоношенность	129 (у 33 – БЛД)	8–9	Спирография, плетизмография	↓ МОС ₂₅₋₇₅ при БЛД
L.W.Doyle et al., 2006 [31]	Недоношенность	147 (у 33 – БЛД)	19,4	Спирография, плетизмография	↓ МОС ₂₅₋₇₅ ↑ ООЛ
P.M.Wong et al., 2008 [10]	БЛД	21	17–33	Спирометрия, плетизмография, ДСЛ	↓ МОС ₂₅₋₇₅ ↓ Диффузии
P.A.Nixon et al., 2007 [25]	Недоношенность	63 (у 37 – новая БЛД)	8–10	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ↓ МОС ₂₅₋₇₅
J.Fawkel et al., 2010 [23]	ЭНМТ	182 (у 129 – БЛД)	10–12	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ↓ МОС ₂₅₋₇₅ БГ
J.S.Landry et al., 2011 [26]	Новая БЛД средней и тяжелой степени	19	13–15	Спирометрия, плетизмография, ДСЛ	↓ ОФВ ₁ ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ↓ МОС ₂₅₋₇₅ ↓ Диффузии ↑ ООЛ ↑ Raw
H.Konefal et al., 2013 [27]	Недоношенность, ЭНМТ	58 (у 20 – новая БЛД)	7–18	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ , ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ↓ МОС ₂₅₋₇₅
P.Kwinta, 2013 [8]	Недоношенность, ЭНМТ	22	6–7	Спирометрия	↓ ОФВ ₁ ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ↓ МОС ₂₅₋₇₅
М.А.Карнаушкина и соавт., 2017 [38]	Недоношенность	10	21,6 ± 2,3	Спирометрия, 6-минутный шаговый тест, плетизмография, ДСЛ	↓ ОФВ ₁ ↓ МОС ₇₅ ↑ ООЛ ↑ ОЕЛ

Примечание: БГ – бронхиальная гиперреактивность; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС_{25, 50, 75} – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50, 75 % жизненной емкости легких; ОЕЛ – остаточный объем легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЭНМТ – экстремально низкая (500–999 г) масса тела при рождении, Raw – резистентность дыхательных путей.

у пациентов с БЛД отмечено существенное снижение скоростных показателей ФВД, статистически отличных от таковых у лиц без БЛД. Также отмечено достоверное снижение значения ОФВ₁ / ФЖЕЛ у пациентов с БЛД к 19 годам жизни по сравнению с показателями в 8-летнем возрасте. Высказано предположение о более быстром снижении у этих больных

функциональных возможностей легких с возрастом, что приведет к клинически значимым респираторным проблемам в зрелом возрасте [29–31].

В работе P.M.Wong et al. (2008) только у 3 (14 %) взрослых пациентов в возрасте от 17 до 33 лет с БЛД в анамнезе не обнаружено нарушений при спирографии, остаточный объем легких (ООЛ) был повы-

шен у 28 % обследованных [10]. Подобные результаты получены и в исследованиях, опубликованных в последние годы [26, 28, 30]. У большинства детей и подростков, перенесших БЛД, при оценке ФВД в динамике обнаружены признаки обструкции дистальных дыхательных путей без тенденции к нормализации их с возрастом [15, 27, 30]. Результаты исследования ФВД в школьном возрасте у преждевременно родившихся детей с БЛД в анамнезе были значительно хуже у перенесших в младенчестве инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом [33].

Данные, полученные при изучении влияния состояния недоношенности на изменения показателей ФВД у пациентов разного возраста, противоречивы. В исследовании, выполненном в конце 1990-х годов *A. McLeod et al.*, сравнивались клинические симптомы и результаты спирографии у большой группы детей в возрасте 8–9 лет, родившихся недоношенными, и их доношенных сверстников (300 и 590 детей соответственно). Установлено, что недоношенность связана с более высокой частотой респираторной патологии и более низкими значениями ФЖЕЛ, в то же время скоростные показатели ФВД не различались в группах, хотя низкие значения показателя $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, характеризующие нарушения бронхиальной проходимости, в 2 раза чаще встречались у недоношенных детей, по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость полученных данных от массы тела при рождении, перенесенного РДС новорожденных и длительности ИВЛ [15].

I. Narang et al. (2008) при сравнении результатов спирометрии у родившихся недоношенными и не получавшими сурфактант пациентов ($n = 60$) в школьном и молодом возрасте обнаружена нормализация показателей к 21-му году жизни [34].

По данным большинства исследований, значение $ОФВ_1$ находится на нижней границе нормы у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых, родившихся недоношенными с дыхательными нарушениями или без серьезных респираторных проблем в перинатальном периоде; лишь у небольшой части из них наблюдается умеренная или тяжелая степень снижения $ОФВ_1$ [12, 15, 16, 24–26]. При плетизмографии у старших детей и подростков после БЛД обычно обнаруживается нормальная общая емкость легких (ОЕЛ) с некоторой степенью гиперинфляции, что проявляется в увеличении ООЛ и отношения $ООЛ / ОЕЛ$ [26, 28, 30]. Показатель ЖЕЛ определялся на нижней границе нормы, функциональная остаточная емкость и объем внутригрудного газа были в норме или слегка увеличены [10, 31, 32, 35]. Нормализацию значений ОЕЛ при повышенных значениях ООЛ, $ООЛ / ОЕЛ$ и объема внутригрудного газа можно объяснить потерей эластических свойств легочной ткани и ранними признаками эмфизематозной перестройки у данных больных [36].

Частота гиперреактивности дыхательных путей как чрезмерной реакции на бронходилатирующие факторы описана в широких пределах – 23–72 % – у перенесших БЛД подростков и взрослых [15, 23, 28, 35]. Природа этого симптома у детей с данной

патологией остается неизвестной, предполагается влияние генетических факторов, последствий ремоделирования дыхательных путей в результате повреждения в неонатальном периоде и нарушения развития легких [24, 31, 35]. Учитывая недостаточный эффект бронходилататоров и ГКС при данном заболевании, воспалительная природа этого феномена кажется сомнительной [23, 37].

По результатам первого отечественного исследования влияния недоношенности на формирование бронхолегочной патологии у молодых взрослых показано, что экс-недоношенные отличались от здоровых добровольцев количеством перенесенных за последний год бронхитов ($1,6 \pm 1,17$ и $0,22 \pm 0,44$ соответственно), снижением показателя $ОФВ_1$ до проведения пробы с бронхолитическим препаратом, $МОС_{75}$, средней объемной скоростью воздушного потока в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ и повышенным показателем ООЛ, что может свидетельствовать о наличии обструкции преимущественно дистальных отделов бронхов [38].

Новая и классическая формы БЛД связаны с нарушениями процессов альвеоляризации и васкуляризации легкого, что может влиять на легочный газообмен в дальнейшей жизни. Определение ДСЛ позволяет оценить легочный газообмен и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны. Данный показатель у молодых взрослых с БЛД в анамнезе изучался в ограниченном числе исследований. В исследованиях *S.J. Howling et al.* (2000) и *E.J. Vrijlant et al.* (2006) не обнаружено снижения ДСЛ у обследованных как при наличии БЛД в анамнезе, так и при ее отсутствии [11, 32]. Противоположные результаты получены *P.M. Wong et al.* (2008) – у 84 % молодых взрослых с БЛД в периоде новорожденности выявлены сниженные значения ДСЛ. Выдвинуто предположение, что такое различие в результатах связано с более тяжелой степенью болезни в периоде новорожденности в этой группе по сравнению с другими исследованиями. При снижении ДСЛ корреляции с тяжестью обструктивных нарушений и эмфизематозных изменений не выявлено и, согласно комментариям, вероятно, выявлена группа пациентов со стойкими нарушениями альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие нарушения развития легкого и / или фиброзных изменений [10]. Отмечается связь изменений ДСЛ с недоношенностью независимо от наличия или отсутствия БЛД [31].

E.J. Vrijlandt et al. (2006) при сравнении показателей спирометрии, плетизмографии и эргоспирометрии у родившихся недоношенными 19-летних пациентов с их здоровыми сверстниками сделан вывод о том, что пролонгированный эффект недоношенности на респираторную функцию характеризуется более низкими значениями $ОФВ_1$ и ДСЛ, хотя средние значения этих показателей находятся в нормальных пределах. Тенденция к снижению ДСЛ может отражать уменьшение поверхности газообмена за счет снижения альвеоляризации, фиброзных изменений альвеолярно-капиллярной мембраны, перфузионно-вентиляционных несоответствий [32].

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с БЛД в анамнезе отмечено в ряде исследований и характеризуется нарушением вентиляционной адаптации, снижением диффузии при физической активности [32, 36]. В исследовании *S.H.Mitchell et al.* (1998) сообщается о снижении толерантности к физической нагрузке и нарушенной диффузии газов при нагрузке и отдыхе у детей в школьном возрасте с БЛД в анамнезе по сравнению как со здоровыми доношенными, так и недоношенными, перенесшими РДС сверстниками [36].

Рентгенологическая картина

Характерные рентгенологические признаки описаны у детей при обострении БЛД. Большой интерес представляют динамика этих изменений с возрастом, диагностика остаточных структурных легочных изменений с помощью рентгенологических методов исследования. Рентгенография грудной клетки признана недостаточно чувствительным методом для выявления патологических признаков в легких после БЛД [39, 40]. Методом, позволяющим выявить структурные изменения в легких, считается компьютерная томография (КТ) легких (табл. 2).

Ограниченное число исследований выполнено у детей и взрослых с БЛД в анамнезе. *И.В.Давыдовой* (2010) при изучении исходов БЛД у большинства детей в возрасте 2–7 лет обнаружены стойкие изменения при проведении КТ, свидетельствующие о фиброзе и повышении воздушности легочной ткани*.

По данным *S.J.Hawling et al.* (2000) при проведении КТ у взрослых ($n = 5$; средний возраст – 20–26 лет) с БЛД в анамнезе изменения характеризовались мозаичностью легочного рисунка, наличием «воздушных ловушек», буллами, утолщением стенок бронхов, уменьшением отношения диаметров бронхов и сосудов, линейными затенениями и в редких случаях – бронхоэктазами [11].

При проведении экспираторной КТ у пациентов после БЛД ($n = 26$; возраст – 10–17 лет) *S.L.Aquino et al.* (1999) в 70 % случаев обнаружено повышение прозрачности легких с вовлечением от 5 до 70 % легочной ткани, симптом «воздушной ловушки» – в 92 % и только в 1 случае подтверждена эмфизе-

ма [41]. Похожие результаты получены и в других работах, посвященных исходам БЛД у молодых взрослых, в то же время отмечаются значительное колебания в частоте выявления определенных структурных изменений. Так, в отдельных работах наиболее часто встречающимися признаками у старших пациентов после БЛД являлись линейные и треугольные субплевральные затенения, в других – неомогенность вентиляции и «воздушная ловушка» [41, 42].

Противоположные данные представлены в исследовании *P.M.Wong et al.* (2008). Структурные нарушения в легких обнаружены у всех обследованных, у 84 % из них диагностирована эмфизематозная перестройка легочной ткани с преобладанием центрилобулярной эмфиземы, у единичных пациентов в дополнение к центрилобулярной обнаруживалась панацинарная, буллезная и парасептальная эмфизема. Выявлены также утолщения стенок бронхов, «воздушная ловушка», у 1 больного обнаружены бронхоэктазы. Корреляционной связи между степенью тяжести эмфиземы, снижением значения ОФВ₁ и ДСЛ и повышением ООЛ не выявлено. Степень выраженности эмфиземы также не была связана с гестационным возрастом, в то же время увеличение массы тела при рождении сопровождалось более распространенными эмфизематозными изменениями. Отсутствие определенной связи между гестационным возрастом, массой тела при рождении и степенью нарушения функциональных показателей и эмфиземой, отмеченном и в других исследованиях, трудно объяснить. Возможно, это связано с небольшой выборкой обследованных. Необходимы исследования по идентификации модифицирующих перинатальных факторов, предопределяющих исход БЛД [10].

E.Glowacka и *G.Lis* (2008) при обследовании пациентов с БЛД в анамнезе в возрасте 10 и 18 лет отмечено увеличение частоты выявления структурных КТ-изменений с возрастом. Преобладающими симптомами были эмфизематозная перестройка легочной ткани, одиночные или множественные буллы обнаружены у 86 % обследованных [7]. Высокая частота выявления эмфиземы в ряде исследований, вероятно, связана с использованием более современных методик КТ, и, возможно, более тяжелым изначальным поражением легких у обследованных.

Таблица 2
Результаты компьютерной томографии легких у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Table 2
Computed tomography of the lungs in late childhood patients, adolescents and young adults with the history of bronchopulmonary dysplasia

Автор, год публикации, источник	Возраст пациентов, годы	Частота выявленных изменений, %	Характер изменений
<i>S.L.Aquino et al.</i> (1999) [41]	10–18	92	«Воздушная ловушка», повышение воздушности, эмфизема
<i>S.J.Hawling et al.</i> (2000) [42]	25	100	Повышение воздушности, утолщение стенок и сужение просвета бронхов
<i>S.M.Aukland et al.</i> (2006) [43]	5–18	87	Неомогенность вентиляции, «воздушная ловушка», локальный фиброз
<i>P.M.Wong et al.</i> (2008) [10]	17–33	87	Неомогенность вентиляции, «воздушная ловушка», локальный фиброз
<i>E.Glowacka, G.Lis</i> (2008) [7]	10	81,3	Эмфизема, множественные или одиночные буллы
	18	92,5	
<i>Е.В.Бойцова и соавт.</i> (2012) [44]	5–9	95	Неомогенность вентиляции, буллы, локальный фиброз

Бронхолегочная дисплазия и хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых

Представление о том, что низкая масса тела при рождении и респираторные проблемы в ранний период жизни связаны с формированием и тяжелым течением ХОБЛ в зрелом возрасте, сформулировано в конце прошлого века; за этот период накоплено достаточно фактов, подтверждающих данную гипотезу [45–49].

Известно, что одна из причин формирования БЛД — это повреждение легких свободными радикалами в результате гипероксии, причем недоношенных новорожденных гипероксия возникает уже при дыхании комнатным воздухом [50]. Маркеры, свидетельствующие о перексидации, обнаружены в бронхиальном содержимом у недоношенных, которые особенно подвержены действию оксидантов в связи с незрелостью антиоксидантной защиты [49, 51]. На экспериментальных животных моделях установлено, что гипероксия, кроме повреждающего воздействия на легочную ткань, может нарушать процессы альвеолизации, характерные для БЛД, за счет уменьшения уровня экспрессии различных медиаторов, играющих критическую роль в этом процессе [50]. Показано также, что нарушение альвеоляризации в пренатальном периоде способствует формированию эмфиземы у взрослых животных, что позволяет предположить существование предрасположенности к ХОБЛ с младенческого возраста [50, 52]. Повреждение легких свободными радикалами, присутствующими в сигаретном дыме, играет ведущую роль в патогенезе ХОБЛ [51, 52].

При определении этиологии и БЛД, и ХОБЛ важно наличие воспаления. При БЛД воспаление является следствием ИВЛ, токсического действия кислорода, инфекции и сопровождается увеличением содержания нейтрофилов и макрофагов в легких [50, 53]. Нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация бронхов и легочной ткани характерна для ХОБЛ, сформировавшейся у курильщиков. Инфильтрация воспалительными клетками приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, повышение их уровня доказано как при БЛД, так и при ХОБЛ [51, 52]. Большое значение в формировании ХОБЛ и эмфиземы придается дисбалансу матриксных протеаз и их тканевых ингибиторов. Подобный дисбаланс установлен также при БЛД [54, 55].

У младенцев с БЛД и в экспериментальных моделях обнаружено увеличение экскреции продуктов деградации эластина и десмозина, что свидетельствует о нарушении процесса эластогенеза с формированием дефектного легочного каркаса. Формирование эмфиземы при ХОБЛ также связано с деградацией эластина и коллагена и повреждение структуры эластических волокон важно при патогенезе ХОБЛ [51, 52]. Дефицит эластогенеза при БЛД может быть фактором, увеличивающим чувствительность к сигаретному дыму и другим патологическим стимулам в дальнейшем [56].

Во многих исследованиях подчеркивается возможность более тяжелых и быстрых возрастных изменений ФВД у взрослых, особенно курящих, с БЛД в анамнезе [1, 10, 48]. *L.W.Doyle et al.* (2003) опубликованы результаты сравнительного исследования ФВД у взрослых ($n = 44$: 14 — курящих, 30 — некурящих; средний возраст — 20,2 года) с ЭНМТ при рождении. Показатели ОФВ₁ / ФЖЕЛ, МОС_{25–75} у курящих были значительно снижены. Клинически значимое снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (< 75 %) гораздо чаще отмечалось у курящих (64 %) по сравнению с некурящими (20 %) ($p < 0,01$). Темп снижения ФВД к 20 годам жизни был выше у курильщиков при сравнении с исследованием, выполненном у данных пациентов в 8-летнем возрасте [57].

Заключение

Таким образом, в большинстве исследований, проведенных для определения исхода БЛД у детей, подростков и взрослых, установлено длительное сохранение нарушений функции дыхания и структурных изменений легочной ткани. Стойкие изменения в виде неомогенной вентиляции, повышенной воздушности и эмфиземы в сочетании с локальными фиброзными изменениями обнаружены также при КТ. Клиническое значение выявленных изменений может состоять в том, что пациенты с БЛД в анамнезе относятся к группе риска раннего формирования ХОБЛ. Необходимы дальнейшие пролонгированные исследования, а также выявление и изучение различных перинатальных и наследственных факторов, предопределяющих исход БЛД. При сборе анамнеза у молодых взрослых пациентов с ХОБЛ необходимо обращать внимание на факт недоношенности и респираторные проблемы в период новорожденности. Курящие взрослые с БЛД в анамнезе или недоношенные должны подвергаться повторным функциональным исследованиям для установления у них более быстрого и в более раннем возрасте развития ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored.

Литература

1. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946–1955. DOI: 10.1056/NEJMra067279.
2. Greenough A., Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
3. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (4): 179–184. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.05.004.
4. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия.* 2011; 90 (1): 141–150.
5. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. и др. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2002; 1: 28–32.

6. May C., Kennedy C., Milner A.D. et al. Lung function abnormalities infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 1014–1019. DOI: 10.1136/adc.2011.212332.
7. Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (6): 437–445.
8. Kwinta P., Lis G., Klimek M. et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g). *Italian J. Pediatr.* 2013; 39 (4): 1–11. DOI: 10.1186/1824-7288-39-4.
9. Broughton S., Thomas M.R., Marston L. et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (9): 776–780. DOI: 10.1136/adc.2006.112623.
10. Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 321–328. DOI: 10.1183/09031936.00127107.
11. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
12. Guimaraes H., Rocha G., Pissarra S. et al. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011; 66 (3): 425–430. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300011.
13. Lamarche-Vadel A., Blondel B., Truffer P. et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1340–1345.
14. Perrez G., Navarro Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short- and long-term respiratory changes. *Ann. Pediatr.* 2010; 72 (79): 1–16. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.010.
15. 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 (3): 188–194. DOI: 10.1136/adc.74.3.188.
16. Northway W.H. Jr, Moss R.B., Carlisle K.B. et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1793–1799. DOI: 10.1056/NEJM199012273232603.
17. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11 (1): 1–17. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001596.
18. Mai X.M., Gaddlin P.O., Nilsson L. et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14 (3): 184–192.
19. Siltanen M., Wehkalampi K., Hovi P. et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 935–942. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1107.
20. Mieskonen S.T., Malmberg L.P., Kari M.A. et al. Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33 (5): 347–355.
21. Roiha H.L., Kuehni C.E., Zanolari M. et al. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 251–258. DOI: 10.1183/09031936.00016106.
22. Baraldi E., Bonetto G., Zacchello F. et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (1): 68–72. DOI: 10.1164/rccm.200403-298OC.
23. Fawke J., Sooky L., Kirkby J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (2): 237–245. DOI: 10.1164/rccm.200912-1806OC.
24. Sue T.L., Stock Korhonen J.P., Laitinen J. et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta. Paediatr.* 2004; 93: 316–321.
25. Nixon P.A., Washburn L.K., Schechter M.S., O’Shea T.M. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at 8–11 years of age. *J. Pediatr.* 2007; 150 (4): 345–350.
26. Landry J.S., Chan T., Lands L., Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can. Respir. J.* 2011; 18 (5): 265–270.
27. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Ginekol. Pol.* 2013; 84 (4): 286–292.
28. Halvorsen T., Skadberg B.T., Eide G.E. et al. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1294–1300.
29. Doyle L.W., Cheung M.M., Ford G.W. et al. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84 (1): 40–44.
30. Doyle L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576. DOI: 10.1002/ppul.20412.
31. Doyle L.W., Faber B., Callanan C. et al. Broncho-pulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 108–113. DOI: 10.1542/peds.2005-2522.
32. Vrijlandt E.J., Gerritsen J., Boezen H.M. et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 890–896. DOI: 10.1164/rccm.200507-1140OC.
33. de Kleine M.J., 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 (12): 941–946.
34. Narang I., Rosenthal M., Cremonesini D. et al. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 74–80. DOI: 10.1164/rccm.200705-701OC.
35. Mieskonen S., Eronen M., Malmberg L.P. et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.
36. Mitchel S.H., Teague W.G. Reduced gas transfer and during and exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1406–1412. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9605025.
37. Parat S., Moriette G., Delaperche M.-F. et al. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and birth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20 (5): 289–296.
38. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых. *Современные технологии в медицине.* 2017; 9 (1): 129–134.
39. Овсянников Д.Ю., Кустова О.В., Зайцева Н.О. и др. Имидж-диагностика бронхолегочной дисплазии. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (4): 36–45.
40. Giacoia G.P., Venkataraman P.S., West-Wilson K.I., Faulkner M.J. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 400–408.
41. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High – resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adult

- with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 963–967. DOI: 10.2214/ajr.173.4.10511158.
42. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
 43. Aukland S.M., Halvorsen T., Fosse K.R. et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (4): 1012–1018. DOI: 10.2214/AJR.05.0383.
 44. Бойцова Е.В., Запелова Е.Ю., Кирбятёва М.А. и др. Облитерирующий бронхолит как исход БЛД. В кн.: Пуринь В.И. (ред.). Областная детская больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы. СПб; 2012: 123–129.
 45. Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Малявин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии. *Доктор.Ру.* 2014; 2 (90): 10–16.
 46. Bader D., Ramos A.D., Lew C.D. et al. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1987; 110 (5): 693–699.
 47. Samet J.M., Tager I.B., Speizer F.E. The relation between respiratory illness and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (4): 508–523. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.4.508.
 48. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2012. <http://www.goldcopd.org/>
 49. Stocks J., Samatha S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (3): 161–173. DOI: 10.1177/1753465813479428.
 50. Hilgendorff A., O'Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med.* 2015; 12 (2): 2–10. DOI: 10.3389/fmed.2015.00002.
 51. Reyburn B., Martin R.J., Prakash Y.S., MacFarlane P.M. Mechanisms of injury to the preterm lung and airway: implications for long-term pulmonary outcome. *Neonatology.* 2012; 101 (4): 345–352. DOI: 10.1159/000337355.
 52. Bourbon J.R., Boucherat O., Boczkowski J. et al. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends Mol. Med.* 2009; 15 (4): 169–179. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.02.003.
 53. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство. М.; 2004.
 54. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin. Fetal. Neonatal.* 2006; 11 (5): 354–362. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
 55. Cederqvist K., Sorsa T., Tervahartiala T., Maisi P. et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics.* 2001; 108 (3): 686–692.
 56. Давыдова И.В., Яцык Т.В., Бершова М.А., Басаргина М.А. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2009; (4): 80–84.
 57. Doyle L.W., Olinsky A., Faber B., Callanan C. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams. *Pediatrics.* 2003; 112 (3, Pt 1): 565–569.
 2. Greenough A, Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
 3. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (4): 179–184. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.05.004.
 4. Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural course, outcomes and a control. *Pediatriya.* 2011; 90 (1): 141–150 (in Russian).
 5. Bogdanova A.V., Boytsova E.V., Starevskaya S.V. et al. Clinical signs and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pul'monologiya.* 2002; (1): 28–32 (in Russian).
 6. May C., Kennedy C., Milner A.D. et al. Lung function abnormalities infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 1014–1019. DOI: 10.1136/adc.2011.212332.
 7. Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (6): 437–445.
 8. Kwinta P., Lis G., Klimek M. et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g). *Italian J. Pediatr.* 2013; 39 (4): 1–11. DOI: 10.1186/1824-7288-39-4.
 9. Broughton S., Thomas M.R., Marston L. et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (9): 776–780. DOI: 10.1136/adc.2006.112623.
 10. Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 321–328. DOI: 10.1183/09031936.00127107.
 11. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
 12. Guimaraes H., Rocha G., Pissarra S. et al. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011; 66 (3): 425–430. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300011.
 13. Lamarche-Vadel A., Blondel B., Truffer P. et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta. Pediatr.* 2004; 93 (10): 1340–1345.
 14. Perrez G., Navarro Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short- and long-term respiratory changes. *Ann. Pediatr.* 2010; 72 (79): 1–16. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.010.
 15. 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 (3): 188–194. DOI: 10.1136/adc.74.3.188.
 16. Northway W.H. Jr, Moss R.B., Carlisle K.B. et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1793–1799. DOI: 10.1056/NEJM199012273232603.
 17. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11 (1): 1–17. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001596.
 18. Mai X.M., Gaddlin P.O., Nilsson L. et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 1495(3): 184–192.
 19. Siltanen M., Wehkalampi K., Hovi P. et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 935–942. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1107.
 20. Mieskonen S.T., Malmberg L.P., Kari M.A. et al. Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33 (5): 347–355.

Поступила 15.03.16

References

1. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946–1955. DOI: 10.1056/NEJMra067279.

21. Roiha H.L., Kuehni C.E., Zanolari M. et al. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 251–258. DOI: 10.1183/09031936.00016106.
22. Baraldi E., Bonetto G., Zacchello F. et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (1): 68–72. DOI: 10.1164/rccm.200403-298OC.
23. Fawke J., Sooky L., Kirkby J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (2): 237–245. DOI: 10.1164/rccm.200912-1806OC.
24. Sue T.L., Stock Korhonen J.P., Laitinen J. et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta. Paediatr.* 2004; 93: 316–321.
25. Nixon P.A., Washburn L.K., Schechter M.S., O’Shea T.M. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at 8–11 years of age. *J. Pediatr.* 2007; 150 (4): 345–350.
26. Landry J.S., Chan T., Lands L., Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can. Respir. J.* 2011; 18 (5): 265–270.
27. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Ginek. Pol.* 2013; 84 (4): 286–292.
28. Halvorsen T., Skadberg B.T., Eide G.E. et al. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1294–1300.
29. Doyle L.W., Cheung M.M., Ford G.W. et al. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84 (1): 40–44.
30. Doyle L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576. DOI: 10.1002/ppul.20412.
31. Doyle L.W., Faber B., Callanan C. et al. Broncho-pulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 108–113. DOI: 10.1542/peds.2005-2522.
32. Vrijlandt E.J., Gerritsen J., Boezen H.M. et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 890–896. DOI: 10.1164/rccm.200507-1140OC.
33. de Kleine M.J., 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 (12): 941–946.
34. Narang I., Rosenthal M., Cremonesini D. et al. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 74–80. DOI: 10.1164/rccm.200705-701OC.
35. Mieskonen S., Eronen M., Malmberg L.P. et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.
36. Mitchel S.H., Teague W.G. Reduced gas transfer and during and exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1406–1412. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9605025.
37. Parat S., Moriette G., Delaperche M.-F. et al. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and birth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20 (5): 289–296.
38. Karnaukhina M.A., Strutyanskaya A.D., Ovsyannikov D.Yu. Prematurity and the early childhood lower respiratory infection as risk factors of adulthood chronic obstructive lung disease. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2017; 9 (1): 129–134 (in Russian).
39. Ovsyannikov D.Yu., Kustova O.V., Zaytseva N.O., et al. Imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011; 3 (4): 36–45 (in Russian).
40. Giacoia G.P., Venkataraman P.S., West-Wilson K.I., Faulkner M.J. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 400–408.
41. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High – resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adult with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 963–967. DOI: 10.2214/ajr.173.4.10511158.
42. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
43. Aukland S.M., Halvorsen T., Fosse K.R. et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (4): 1012–1018. DOI: 10.2214/AJR.05.0383.
44. Boytsova E.V., Zapevalova E.Yu., Kirbyat’eva M.A. et al. Bronchiolitis obliterans as an outcome of bronchopulmonary dysplasia. In: Purin’ V.I., ed. A Regional Pediatric Hospital: Clinical and Management Problems. Saint-Petersburg; 2012: 123–129 (in Russian).
45. Karnaukhina M.A., Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Malyavin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease: a probable outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Doktor.Ru.* 2014; 2 (90): 10–16 (in Russian).
46. Bader D., Ramos A.D., Lew C.D. et al. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1987; 110 (5): 693–699.
47. Samet J.M., Tager I.B., Speizer F.E. The relation between respiratory illness and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (4): 508–523. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.4.508.
48. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2012. <http://www.goldcopd.org/>
49. Stocks J., Samatha S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (3): 161–173. DOI: 10.1177/1753465813479428.
50. Hilgendorff A., O’Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med.* 2015; 12 (2): 2–10. DOI: 10.3389/fmed.2015.00002.
51. Reyburn B., Martin R.J., Prakash Y.S., MacFarlane P.M. Mechanisms of injury to the preterm lung and airway: implications for long-term pulmonary outcome. *Neonatology.* 2012; 101 (4): 345–352. DOI: 10.1159/000337355.
52. Bourbon J.R., Boucherat O., Boczkowski J. et al. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends Mol. Med.* 2009; 15 (4): 169–179. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.02.003.
53. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Practical Handbook. Moscow; 2004 (in Russian).
54. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin. Fetal. Neonatal.* 2006; 11 (5): 354–362. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
55. Cederqvist K., Sorsa T., Tervahartiala T., Maisi P. et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics.* 2001; 108 (3): 686–692 (in Russian).
56. Davydova I.V., Yatsyk T.V., Bershova M.A., Basargina M.A. Matrix metalloproteinases as markers of bronchopulmonary dysplasia. *Pul’monologiya.* 2009; (4): 80–84 (in Russian)
57. Doyle L.W., Olinsky A., Faber B., Callanan C. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams. *Pediatrics.* 2003; 112 (3, Pt 1): 565–569.

Received March 15, 2016