

# Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине

Д.Ю.Овсянников

*Российский университет дружбы народов, Москва*

В статье представлены сведения об основных терапевтических и профилактических вмешательствах, применяемых у детей с бронхолегочной дисплазией, проведена их оценка на основе результатов рандомизированных контролируемых и других исследований, выполненных с учетом принципов доказательной медицины. Приведена современная классификация заболевания, изложены основные принципы его профилактики и лечения.

*Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, терапия, профилактика, доказательная медицина, дети*

## Therapy and prevention of bronchopulmonary dysplasia: from pathogenesis to evidence-based medicine

D.Yu.Ovsyannikov

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

The article presents evidence about the main therapeutic and prophylactic interventions used in children with bronchopulmonary dysplasia; their evaluation is based on the results of randomized controlled and other studies performed taking into consideration the principles of evidence-based medicine. A modern classification of disease is given, basic principles of its prevention and treatment are discussed.

*Key words: bronchopulmonary dysplasia, therapy, prevention, evidence-based medicine*

### Современная терминология и классификация

**В** декабре 2008 г. на 18-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Екатеринбурге была принята новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. В этой классификации было сформулировано определение бронхолегочной дисплазии (БЛД), отражающее современные представления о заболевании, а также представлены критерии его диагноза [1].

Согласно этому определению, БЛД (код в МКБ-10 P27.0) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоконедоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает это заболевание с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Проявляется БЛД зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; для него характерны специфические рентгенологические изменения в первые месяцы жизни и регресс клинических проявлений по мере роста ребенка.

#### Для корреспонденции:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: (499) 154-4459

Статья поступила 18.03.2009 г., принята к печати 20.07.2009 г.

ческие рентгенологические изменения в первые месяцы жизни и регресс клинических проявлений по мере роста ребенка.

Критерии диагностики БЛД подразделяют на клинические и рентгенологические.

Клинические критерии: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure – NCPAP); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром (БОС) в возрасте 28 дней и старше; зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, NCPAP).

Рентгенологические критерии: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани и лентообразными ее уплотнениями, фиброз.

Синонимом термина «БЛД» считают «хроническое заболевание легких недоношенных» (ХЗЛН). Вместе с тем, использование именно термина «БЛД» рекомендовано экспертами Российского респираторного и Американского торакального обществ, как наиболее подходящее для описания неонатального легочного процесса [1, 2].

Согласно принятой классификации, БЛД подразделяют по форме, тяжести и периоду болезни (обострение, ремиссия) [1]. По форме различают БЛД доношенных и БЛД недоношенных (классическая и новая).

Классическая (старая) форма развивается у тех недоношенных, которым не использовали препараты сурфактанта для профилактики синдрома дыхательных расстройств и применяли «жесткие» режимы ИВЛ. На рентгенограммах имели место вздутие легких, фиброз, буллы.

Новая (постсурфактантная) форма развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 нед, которым с профилактической целью применяли препараты сурфактанта, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологическую картину характеризует гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия.

БЛД детей, рожденных в срок, клинически и рентгенологически сходна с классической формой этого заболевания. Основные различия между классической и новой формами БЛД представлены в табл. 1.

По тяжести БЛД подразделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 2).

К осложнениям БЛД относят хроническую дыхательную недостаточность (ДН), острую ДН на фоне хронической, ателектаз, легочную гипертензию, легочное сердце, системную артериальную гипертензию, недостаточность кровообращения, гипотрофию.

Диагноз «БЛД» правомерен в качестве самостоятельного только у детей в возрасте до 3 лет; в более старшем

возрасте БЛД указывают лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе [1].

Вновь принятая рабочая классификация БЛД позволяет:

- наиболее полно формулировать диагноз, так как отражает специфичное для новорожденных хроническое заболевание легких (ХЗЛ) и исключает использование недопустимых терминов – «ХЗЛ новорожденных» и «хроническая обструктивная болезнь легких грудных детей»;
- точно указывать вид респираторной терапии и состояние кислородозависимости ребенка в значимые для диагностики сроки (28 дней, 36 нед постконцептуального возраста для детей, рожденных до 32 нед, или в 56 дней жизни для детей, рожденных после 32 нед гестации, или при выписке), что облегчает и уточняет ведение медицинской документации;
- интерпретировать степень кислородозависимости на этапах лечения пациента; кислородозависимость у ребенка в возрасте 28 с жизни дает возможность предположить БЛД, а в 36 нед постконцептуального возраста или при выписке – уточнить степень тяжести заболевания;
- используя унифицированные подходы к диагностике БЛД, получить данные об истинной ее частоте в нашей стране;
- рассматривать развитие эпизодов бронхообструкции или персистенции одышки (хроническая ДН) у детей с БЛД

Таблица 1. Основные отличия форм бронхолегочной дисплазии

Критерии	Формы бронхолегочной дисплазии	
	классическая («старая»)	постсурфактантная («новая»)
Этиология	Недоношенность, ИВЛ с «жесткими параметрами»	Хориоамнионит, глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальное воспаление, фиброз легкого вследствие баро- и волюмотравмы	Недоразвитие легких, нарушение альвеоляризации и роста сосудов легкого, внутриутробное воспаление
Патоморфология	Чередование ателектазов с участками гиперинфляции; тяжелые повреждения респираторного эпителия (гиперплазия, сквамозная метаплазия); выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей; диффузная фибропролиферация, гипертензивное ремоделирование легочных артерий; снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая региональная гетерогенность болезни легких; редкое повреждение респираторного эпителия, небольшое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей, редкие фибропластические изменения; число артерий уменьшено (дисморфизм); меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол
Гестационный возраст	Любой	Менее 32 нед, обычно 24–28 нед
Терапия сурфактантом	Не проводилась	Проводилась
Респираторный дистресс-синдром	Во всех случаях	Не обязательно
Респираторная терапия	ИВЛ с «жесткими параметрами»	NCPPAP, кислород в палатку или диффузно; ИВЛ не обязательно
Тяжесть	Чаще тяжелая	Чаще легкая
Бронхообструктивный синдром	Часто	Редко
Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек, сменяемый гиперинфляцией; буллы, лентообразные уплотнения	Равномерное затемнение («затуманенность»), неомогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, в тяжелых случаях – повышенная воздушность
Исходы	Клиническое выздоровление, хронический бронхит, эмфизема	Не ясны

Таблица 2. Критерии тяжести БЛД [Геппе Н.А. и др., 2009]

Степень	Критерии тяжести		
	anamnestические*	клинические	рентгенологические
Легкая	дыхание комнатным воздухом	симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРЗ	вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5)
Среднетяжелая	потребность в кислороде менее 30%	симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРЗ, одышка при физической нагрузке	вздутие грудной клетки имеется (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер от 15,5 до 17), локально – фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPPAP)	симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое	вздутие грудной клетки выражено (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза

\* уточняется состояние кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 нед гестации) или в 56 дней гестации (у детей, рожденных после 32 нед гестации) или при выписке

после неонатального периода прежде всего, как обострение заболевания.

Пример формулировки диагноза: «Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность».

В возрасте до 28 сут жизни диагноз БЛД не может быть установлен, в эти сроки правомочны такие формулировки, как «формирование БЛД» или «группа риска».

### Основные терапевтические и профилактические вмешательства

Сложность диагностики БЛД, а также подходов к ее профилактике и терапии определяют во многом сроки установления диагноза, составляющие обычно 1 мес от начала действия постнатальных этиологических факторов. Именно поэтому определить, где проходит та грань, которая отделяет профилактические вмешательства от терапевтических, при этом заболевании практически невозможно. Тем более, что лекарственные препараты (стероиды, бронхолитики), используемые у детей с БЛД в неонатальном периоде, требуются им и в последующем, при обострениях процесса или отсутствии ремиссии.

Более определенно можно говорить о вмешательствах, требующихся пациентам с БЛД на различных этапах оказания медицинской помощи, ибо неонатальной реанимацией болезнь только начинается. В дальнейшем детям необходима помощь на 2-м этапе выхаживания, при амбулаторном наблюдении, в связи с повторными госпитализациями и сопутствующими заболеваниями.

Направленность фармакологических воздействий при этом заболевании обусловлена постоянно существующими повреждающими факторами и течением процессов репарации. Так, у этих пациентов наблюдается отек легких (в фазе формирования болезни), персистирующие гипертрофия гладких мышц бронхов и бронхиальная гиперреактивность, постоянный воспалительный процесс в дыхательных путях [3].

Цели лечения БЛД включают минимизацию повреждения легких, предупреждение гипоксемии, в особенности в связи с усилением при ее развитии спазма легочных сосудов и легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхообструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких [4]. Превентивная терапия нацелена на предотвращение или минимизацию повреждения легких и стимуляцию их роста [5]. Для этого используют ряд лекар-

ственных препаратов и немедикаментозных патогенетически обоснованных вмешательств.

Основные патогенетические механизмы развития БЛД, являющиеся мишенями для терапевтических и профилактических вмешательств, представлены в табл. 3. Вместе с тем, в настоящее время все больше используют клинические рекомендации, основанные не на патофизиологических представлениях о заболевании, а на методологии доказательной медицины, прежде всего на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [6]. БЛД в этом отношении не является исключением.

**Аntenатальные вмешательства.** Введение антиоксидантов антенатально может снизить частоту БЛД не только из-за повышения степени антиоксидантной защиты, но, возможно, также за счет снижения частоты преждевременных родов, так как дотация матерям витаминов С и Е снижает частоту преэклампсии [7]. Систематические обзоры РКИ по превентивным стратегиям продемонстрировали, что антенатальное введение кортикостероидов снижает частоту неонатальной смертности и развития РДС, но не меняют таковую БЛД, как и применение тиреотропного рилизинг-фактора [5].

**Питание.** Выздоровление от БЛД наступает по мере роста легких и перестройки сосудистого русла, задержки роста пациентов следует избегать. Достаточные темпы роста обеспечивает повышенная калорийность питания и достаточное содержание в нем белка (140–150 ккал/кг/сут, 24–30 дополнительных ккал на 30 мл смеси, 3–3,5 г/кг белка в сутки) [8]. Энтеральное питание грудным молоком с «усилителями» или смесями для недоношенных детей позволяет получить максимальную его калорийность [9].

При нормальном содержании сывороточных триглицеридов можно вводить до 3 г/кг жиров в сутки. Вместе с тем, раннее введение жиров может быть ассоциировано с более тяжелым течением БЛД [10, 11].

Внутривенное введение глюкозы является хорошим источником калорий, однако ее чрезмерное количество (более 4 мг/кг/мин) может привести у детей с БЛД к повышению потребления кислорода, расхода энергии и увеличению продукции CO<sub>2</sub> [12].

Такие микроэлементы, как медь, цинк, селен являются необходимыми для функционирования антиоксидантных ферментов [9]. Хотя в модели на крысах был продемонстрирован протективный эффект полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) при повреждении легкого, по данным РКИ, он не был подтвержден у недоношенных новорожденных с БЛД [11, 14].

Таблица 3. Патофизиологические механизмы развития БЛД, терапевтические и профилактические вмешательства

Механизмы развития БЛД	Профилактические и терапевтические вмешательства
Недоразвитие легкого, недостаточное питание и повышенная энергетическая потребность	Питание
Респираторный дистресс-синдром, недостаточность сурфактанта	Заместительная терапия сурфактантом
Гипоксия	Кислород, гемотрансфузии
Волюмотравма, баротравма легких	«Щадящие» техники вентиляции
Открытый артериальный проток	Закрытие артериального протока
Оксидантный стресс	Супероксиддисмутаза
Бактериальная инфекция	Антибиотики
Воспаление	Глюкокортикостероиды, кромоны
Задержка жидкости и отек легких	Диуретики
Легочная гипертензия	Кислород, оксид азота
Бронхиальная обструкция за счет отека слизистой оболочки и бронхоспазма	Бронхолитики
Метаплазия эпителия	Витамин А
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	Специфический иммуноглобулин, рибавирин

**Ограничение жидкости.** Взаимосвязь между нарушениями водно-электролитного баланса и БЛД спорны. Задержка жидкости нередко встречается у пациентов с БЛД. Кроме того, последние могут получить больше жидкости в первые дни жизни, в том числе парентерально [15, 16]. Известно, что большие объемы внутривенных вливаний часто используют у недоношенных для обеспечения адекватной потребности в жидкости (увеличение неощутимых потерь) и калораже. Чрезмерное введение жидкости может быть связано с персистирующим открытым артериальным протоком (ОАП) и отеком легких, который может лежать в основе повышенных концентраций кислорода и потребности в ИВЛ, увеличивая риск развития БЛД [17, 18].

Исследования доказали, что дети с БЛД не переносят объем инфузии более, а иногда – и менее, чем 150 мл/кг [5]. Однако попытка усилить ранний диурез с помощью диуретиков или введения альбумина не улучшает респираторный статус [19, 20]. Ограничение вводимой жидкости приводит к снижению частоты ОАП, но не влияет на БЛД [13].

**Витамин А.** У многих недоношенных детей отмечается дефицит витамина А, и адекватная его дотация может обеспечить рост и регенерацию тканей легкого и снизить частоту БЛД (предупреждает в 1 случае из 14–15) [21, 22].

Мета-анализ РКИ показал, что добавление витамина А к лечению детей с БЛД снижало смертность или потребность в кислороде у детей 1 месяца жизни и/или 36 нед постконцептуального возраста, но вызывало развитие симптомов гипervитаминоза А, особенно в сочетании со стероидами [23]. Это определяет необходимость мониторинга уровня ретинола в плазме (желательная концентрация – 30–60 мкг/дл). Обычно витамин А вводят внутримышечно, по 5000 МЕ 3 раза в нед; курс – 4 нед [23, 24].

**Сурфактант.** Сведения о результатах применения экзогенных сурфактантов у новорожденных детей с РДС для профилактики БЛД противоречивы. В РКИ в группе детей, получавших как синтетические, так и натуральные сурфактанты, было обнаружено снижение частоты образования пневмоторакса на 27–65% и смертности на 13–40%, но статистически достоверной разницы в развитии БЛД отмечено не было [25, 26].

Другие исследования установили зависимость профилактического действия сурфактанта от времени введения препарата. При раннем, практически немедленном назначении сурфактанта пациентам (при  $FiO_2 \geq 0,4$ ) смертность от БЛД снижалась по сравнению с группой детей с поздним, через 48 ч (при  $FiO_2 \geq 0,6$ ) введением (18 и 34%, соответственно), ( $p < 0,05$ ) [27].

J.Egberts с соавт. (1997) провели мета-анализ 3-х РКИ, сравнивая эффекты режима профилактической терапии сурфактантом с режимом его назначения по неотложным показаниям. В группе детей, которым проводили профилактическую терапию, частота БЛД была меньше (24,4%), чем в группе пациентов, получавших лечение по экстренным показаниям (37%, относительный риск – 0,67 при 95% доверительном интервале,  $p < 0,05$ ) [28]. Отечественные исследования продемонстрировали положительный результат как применения сурфактанта в максимально раннее время от рождения («до первого вдоха») для профилактики БЛД, так и позднего (после 3 нед жизни пациентам на ИВЛ с  $FiO_2$ , рав-

ной 0,4–0,6) введения его больным с уже формирующимся заболеванием [29, 30].

**ИВЛ.** При проведении респираторной терапии давление в аппарате ИВЛ и концентрацию кислорода в подаваемом воздухе рекомендуется максимально уменьшить, при этом очень важно не допустить развития гипоксемии, поскольку низкое  $PaO_2$  способствует спазму сосудов легких и развитию легочной гипертензии. Приемлемые значения – рН 7,25–7,40,  $PaCO_2$  45–55 мм рт. ст.,  $PaO_2$  55–70 мм рт. ст. [9].

На животных моделях показано, что кислород в меньшей степени повреждает легочную ткань, чем сама механическая вентиляция, поэтому для предотвращения формирования ателектазов следует поддерживать среднее давление в дыхательных путях, а концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси  $FiO_2$  – не более 0,5 [31]. Температура достаточно увлажненного вдыхаемого газа должна быть в пределах 36,5–37,5°C; для минимизации риска БЛД колебания температур необходимо сводить к минимуму [32]. Отлучение ребенка от респиратора, часто затрудненное, производят медленно.

Пиковое давление на вдохе должно быть постепенно снижено до 15–20 мм водн. ст.,  $FiO_2$  установлено менее, чем 0,4. На фоне приемлемых показателей кислотно-основного состояния частоту вдохов также уменьшают медленно (при использовании традиционной ИВЛ), для того, чтобы дать ребенку возможность начать дышать самостоятельно. Это имеет существенное значение, так как длительную вентиляцию может сопровождать атрофия диафрагмальных мышечных волокон и возникновение «слабости» диафрагмы [9].

В целом различные режимы вентиляции были исследованы в ряде РКИ, но до настоящего времени систематический обзор таких исследований не смог идентифицировать режим с наиболее существенным воздействием на БЛД [5]. Так, в 1 исследовании применение высокочастотной струйной вентиляции (high frequency jet ventilation – HFJV) коррелировало со снижением заболеваемости БЛД на 36 нед постконцептуального возраста и потребности в домашней кислородотерапии. В то же время, другое исследование было прекращено из-за соображений безопасности, так как младенцы, подвергавшиеся HFJV, в сравнении с традиционной вентиляцией имели более высокую (41 и 22%, соответственно) частоту внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (31 и 6%, соответственно) [33, 34].

Мета-анализ результатов 11 РКИ, в которых сравнивали эффект высокочастотной осцилляционной вентиляции (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) и принудительной ИВЛ в первые 24 ч после рождения, показал, что при проведении HFOV в группе выживших младенцев частота БЛД была умеренно снижена [35]. По данным S.E.Courtney et al.(2002), HFOV сокращала смертность и частоту БЛД по сравнению с детьми, которым проводили синхронизированную перемежающуюся принудительную вентиляцию [36]. Однако, в других исследованиях никаких кратко- или долгосрочных преимуществ или недостатков HFOV в сравнении с принудительной ИВЛ и синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляцией отмечено не было [37, 38]. Пациент-триггерная вентиляция в сравнении с традиционной не показала снижения частоты БЛД, а положительный результат в

виде более легкого отлучения от респиратора наблюдался только в том случае, когда она была начата в фазе восстановления РДС [39].

На практике для предотвращения БЛД часто используют стратегию положительного постоянного давления в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP). Известно, что раннее и агрессивное использование NCPAP может резко уменьшить потребность в вентиляции под положительным давлением и экзогенном сурфактанте, либо облегчить уход от вентиляции [40, 41]. В экспериментальной модели на недоношенных обезьянах такая стратегия ассоциировалась с меньшим повреждающим эффектом, но свидетельства того, что NCPAP снижает частоту БЛД у недоношенных детей, основывается либо на сравнении между центрами, либо на историческом контроле. В настоящее время было проведено всего несколько РКИ результативности NCPAP, количества которых недостаточно, чтобы говорить об их клинической значимости [5].

C.Gearly et al. (2008) оценивали 3 способа ранней профилактики БЛД (вместо ИВЛ) у 163 глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, включавших: профилактическое назначение сурфактанта с последующей экстубацией и переходом к NCPAP в родовой комнате; начальную  $\text{FiO}_2$  40% с целевым диапазоном сатурации от 90 до 95% и раннее назначение инфузии аминокислот из расчета 3 г/кг массы тела в сутки с 1-го дня жизни. Авторы пришли к выводу, что подобная тактика приводит к снижению продолжительности кислородотерапии (с  $77 \pm 52$  до  $56 \pm 47$  сут, соответственно), уменьшению числа младенцев, нуждающихся в домашней кислородотерапии (с 25,7 до 10,1%), а также частоты и тяжести БЛД. После введения новой тактики тяжелое течение БЛД стало более редким (11 и 29%). Авторы указывают на необходимость продолжения исследований [42].

Оксид азота (NO). В одном исследовании при ингаляциях NO было обнаружено снижение смертности от БЛД и ВЖК у пациентов со средней степенью тяжести поражения легких [43].

**Кислород.** Как уже было сказано, хроническая гипоксия у детей с БЛД ведет к вазоконстрикции, легочной гипертензии и развитию легочного сердца, что коррелирует с заболеваемостью и со смертностью при этом заболевании. В некоторых работах было отмечено значительное снижение давления в легких при дотации кислорода [44, 45]. Последний расширяет сосуды легких, стимулируя продукцию эндогенного NO [46]. В идеале у больных с БЛД уровень  $\text{PaO}_2$  должен поддерживаться в пределах от 55 до 70 мм рт. ст. Обычно сатурация в пределах от 90 до 95% гарантирует уровень  $\text{PaO}_2$  больше 45 и меньше 100 мм рт. ст. [9]. Дотация может увеличить сатурацию и снизить частоту эпизодов гипоксемии [47].

Вместе с тем, гипероксия может ухудшить исход БЛД и увеличить риск возникновения ретинопатии недоношенных (РН) [48]. В единственном мультицентровом РКИ (STOP-ROP) 650 недоношенным с ретинопатией хотя бы одного глаза производили сатурацию разного уровня (96–99 и 89–94%). Было обнаружено, что при более высокой сатурации, хотя и отмечалась тенденция к более слабому прогрессированию ретинопатии, у пациентов в возрасте до 3 лет чаще регистрировали пневмонии, обострения БЛД (13,2 и 8,5%, соответствен-

но), более длительной была потребность в кислородной поддержке, диуретиках и более частой – госпитализация на 3-м месяце скорректированного возраста [49]. Недостатки более высокого уровня сатурации были выявлены в австралийском мультицентровом проспективном исследовании BOOST («benefit of oxygen saturation targeting»). 358 недоношенных младенцев, родившихся до 30 нед гестации, зависимых от кислорода в 32 недели постконцептуального возраста, по уровню сатурации (91–94% и 95–98%, соответственно) были поделены на 2 группы. Детям 2-й группы, на протяжении более длительного времени (40 и 17,5 сут, соответственно) требовался дополнительный кислород. Больше число детей 2-й группы были кислородозависимыми в 36 нед постконцептуального возраста (64 и 46%) и дома (30 и 17%, соответственно). В исследованиях у этих пациентов не было получено значительных различий общего состояния, роста и результатов нервно-психического развития в возрасте 12 мес скорректированного возраста [50]. Следовательно, детям с БЛД рекомендуют поддерживать уровень сатурации  $\text{O}_2$  92–95%, а при легочной гипертензии – 94–96% [45]. Если кислородозависимые дети могут поддерживать сатурацию в пределах более 90% при дыхании комнатным воздухом в течение хотя бы 40 минут, то можно утверждать, что им можно с успехом отменить дополнительное введение кислорода [51]. Дети с БЛД могут быть выписаны и получать кислород дома с помощью назальных канюль или концентраторов кислорода.

Результаты домашней кислородотерапии у таких пациентов включают улучшение роста и репарации легких, и, следовательно, качества жизни. У них отмечают уменьшение легочной гипертензии, правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки; предотвращается развитие легочного сердца и внезапная младенческая смертность [2].

**Гемотрансфузии.** D.C.Alverson et al. (1988) впервые продемонстрировали значительное повышение содержания и транспорта кислорода, а также снижение его потребления у детей с БЛД после гемотрансфузий. Однако, уровень гемоглобина не коррелировал с системным транспортом кислорода и не позволял прогнозировать, у кого из детей гемотрансфузия будет эффективна [52]. До настоящего времени уровень гемоглобина, при котором показана гемотрансфузия у детей с БЛД, не определен. При решении вопроса о переливании крови ориентируются на значения гематокрита; трансфузию эритроцитарной массы производят при его значениях менее 30–35% и в зависимости от потребности в ИВЛ/кислородотерапии [53, 54]. Необходимость в частых и повторных гемотрансфузиях снижается после минимизации катетеризации вен и при использовании терапии рекомбинантным эритропоэтином [55].

**Глюкокортикостероиды.** Дексаметазон прочно вошел в практику лечения новорожденных с БЛД с 1980 г. XX века. РКИ, которых до начала XXI века было опубликовано более 30, показали, что плановое назначение дексаметазона недоношенным с очень низкой массой тела (ОНМТ), находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком  $\text{FiO}_2$  и длительность ИВЛ, частоту развития БЛД, укорачивает время экстубации, но не снижает неонатальной смертности [56]. Существует несколько объяснений действия стероидов, улучшающих функции легких у детей с БЛД. Это: поддержание  $\beta$ -адренер-

гической активности; стимуляция продукции антиоксидантов; стабилизация клеточных и лизосомальных мембран; торможение агрегации гранулоцитов и улучшение легочной микроциркуляции; угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов; выведение из легких избытка жидкости; супрессия цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [57].

Начиная с 1998–1999 гг. XX века, появились РКИ, в которых были тщательно проанализированы и обобщены как ближайшие, так и отдаленные последствия постнатального профилактического лечения детей с ОНМТ дексаметазоном [58–61]. В этих исследованиях статистически достоверно были показаны ранние и поздние побочные реакции и осложнения его использования.

К ранним осложнениям относят повышение частоты нозокомиальных инфекций (в том числе кандидозов), перфораций и кровотечений из желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертрофической кардиомиопатии. Отмечают также задержку роста и увеличение окружности головы, транзиторную супрессию функции надпочечников. Отдаленные осложнения включают снижение объема серого вещества головного мозга на 35%, повышение частоты возникновения слепоты и детского церебрального паралича, ухудшения психомоторного развития, увеличения количества детей с низким уровнем интеллектуального развития (низкий IQ). Токсичность дексаметазона наиболее выражена при назначении его в первые 96 ч жизни. В связи с этим использование дексаметазона в лечении детей с ОНМТ в настоящее время сократилось. Так, по данным E.S. Shinwell (2000), если в 1998–1999 гг. XX века его назначали в разных центрах 20–30% детей с ОНМТ, то в 2001–2002 гг. – 10–15% [60]. Мультицентровое исследование оценки использования системных стероидов более чем у 100 000 новорожденных для профилактики БЛД продемонстрировало дальнейшее снижение частоты их назначения. Если в 2001 г. эти препараты были назначены 13,8–23,6% пациентов, то в 2003 – 2,6–9,9% из них [62].

Согласно заключению «Комитета плода и новорожденно-го» Американской академии педиатрии, рутинное парентеральное использование дексаметазона для профилактики или лечения БЛД у детей с ОНМТ не рекомендуется, особенно в первые 2 недели жизни [63]. Применение кортикостероидов должно быть исключительно ситуационным, т. е. у детей, требующих максимальной вентиляционной и кислородной поддержки. В этих случаях родители должны быть информированы о возможных последствиях лечения и выразить свое согласие.

Оказалось также, что 1/10 ранее использовавшейся дозы дексаметазона оказывала положительное краткосрочное действие.

Основная идея современных рекомендаций: начало терапии дексаметазоном не ранее 7-го дня жизни, использование наименьших его доз и самым коротким курсом.

При развившейся БЛД или убедительных клиничко-лабораторных данных о высоком ее риске (FiO<sub>2</sub> более 50–70–80%; необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ; среднее давление в дыхательных путях более 7–10; рентгенологические данные, свидетельствующие о стойком отеке легких или картина, напоминающая «пчели-

ные соты»), дексаметазон назначают детям с гестационным возрастом менее 30 нед, на 10-14-30-й день жизни при отсутствии инфекционного процесса, в особенности, грибковой колонизации. Стартовая доза 0,05–0,1–0,2 мг/кг/сут каждые 12 часов. Через 48 ч дозу уменьшают вдвое. Длительность курса 7 дней. Если ответа на терапию в течение 72 часов нет, стероиды отменяют.

Явных свидетельств того, что такой короткий курс оказывает влияние на надпочечники, нет. Если состояние ребенка улучшается, возможно снизить концентрацию кислорода более чем на 20% или полностью отказаться от вентилятора, курс стероидов продолжают до 7 дней. Возможность повторного курса обсуждается в случае, если первый был неэффективен, а у ребенка отмечается рецидив заболевания, но назначать стероидную терапию детям, не находящимся на вентиляции, не следует [5, 9, 24, 63–65].

Возможно и более позднее применение кортикостероидов. Мета-анализ результатов РКИ продемонстрировал, что назначение дексаметазона младенцам 3 нед сокращало их зависимость от кислорода при оценке в 36 нед постконцептуального возраста, при неудачах экстубаций и потребности в домашней кислородотерапии [66].

РКИ эффективности гидрокортизона у детей с БЛД было приостановлено из-за высокой частоты нежелательных побочных реакций (перфорация кишечника) [67].

При обострениях БЛД системные стероиды также применяют короткими курсами [2].

Альтернативой системному применению дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Мета-анализ 8 РКИ недоношенных с низкой массой тела, получавших беклометазон в первые 14 дней жизни с целью профилактики БЛД, не обнаружил достаточно объективных положительных результатов. Вместе с тем, назначение этого препарата уменьшало потребность в системных кортикостероидах, что делает возможным предположить осязаемую долгосрочную пользу [68]. Другой анализ 5 РКИ сравнивал эффективность назначения ИКС и системных стероидов у аналогичной когорты недоношенных младенцев с весом менее 1500 г, в возрасте менее 32 нед гестации, кислородзависимых после 14 дней жизни. Результат анализа:

- нет доказательств того, что ИКС имеют преимущество перед системным назначением препаратов глюкокортикостероидов у детей, которым проводят управляемую вентиляцию легких;
- ИКС могут вызывать и системные побочные реакции, хотя реже, чем системное применение глюкокортикостероидов;
- отдаленные неврологические последствия неонатального применения ИКС не изучены;
- рутинного профилактического применения ИКС не должно быть;
- возможность использования кортикостероидов для лечения БЛД обычно следует рассматривать с 2-недельного возраста [69].

Ингаляции будесонида 400 мкг/сут через компрессионный небулайзер, беклометазона по 100–125 мкг 2 раза/сут через спейсер (аэрокамбер) можно проводить через контур аппарата ИВЛ, маску и кислородную палатку [64, 69]. Обычно ИКС

назначают на срок от 3 дней до 2 нед, иногда – дольше. Возможен переход с системных стероидов на ИКС.

По данным В.А.Гребенникова и соавт. (2007), ингаляции будесонида были более действенными у недоношенных с гестационным возрастом более 30 нед [70]. Потенциальная польза применения будесонида при тяжелом течении РДС основана на способности препарата стабилизировать клеточные мембраны, усиливать продукцию сурфактанта, ингибировать синтез простагландинов и лейкотриенов, понижать лейкоцитарную инфильтрацию легких и тормозить образование нейтрофильных агрегатов, повышать  $\beta$ -адренергическую активность, уменьшать отек легких и слизистой оболочки бронхов [71].

ИКС находят применение и у детей первых лет жизни с БЛД [72]. Согласно отечественным рекомендациям, детям со среднетяжелым и тяжелым течением болезни при отсутствии контроля над воспалительным процессом в дыхательных путях, что клинически проявляется обострениями заболевания, а также при развитии облитерирующего бронхолита или бронхиальной астмы показана базисная противовоспалительная терапия [73]. Полагают, что противовоспалительные препараты, назначаемые регулярно пациентам с симптоматической БЛД, уменьшают ее признаки, потребность в бронхолитиках, улучшают функцию легкого [2, 72].

Назначение небулизированного будесонида, как показали результаты проведенного нами ретроспективного стратифицированного сравнительного продольного исследования в параллельных группах, приводит к положительной динамике всех клинических проявлений заболевания (ликвидация тахипноэ и одышки в покое; урежение эпизодов бронхообструкции; снижение числа обострений и госпитализаций в связи с ними) а также к уменьшению гипоксемии и снижению степени тяжести заболевания [74].

В США будесонид в настоящее время рассматривают как препарат выбора для ведения таких пациентов после выписки [2].

**Кромоны.** В одном РКИ было показано, что ингаляция кромолина натрия интубированным младенцам с РДС не уменьшала частоту или тяжесть БЛД, определенной как кислородная зависимость в 30 дней жизни [75]. Другое ретроспективное исследование младенцев с установленным диагнозом БЛД показало, что кромолин натрия улучшал легочную функцию и уменьшал потребность в вентилиации у некоторых пациентов [76]. Обзор Cochrane (Канада, 2001) свидетельствует, что профилактическое назначение кромогликата натрия у новорожденных с формирующейся БЛД положительного результата не дало, поэтому рутинное использование его с этой целью не имеет смысла [77].

**Диуретики.** Повышенная сосудистая проницаемость с последующим развитием отека легких на ранней стадии заболевания оправдывает широкое применение диуретиков в терапии БЛД [65]. Системное введение петлевых диуретиков (фуросемид) может на короткое время увеличить возможности легких и снизить их резистентность, облегчая режимы вентилиации и вызывая транзиторное улучшение газов крови у вентилируемых и неинтубируемых детей. Вместе с тем, длительное их применение вызывает побочные реакции. Так, гипокалиемия и метаболический ацидоз могут усугублять накопление  $\text{CO}_2$ , а гиперкальциурия – привести к неф-

рокальцинозу. Дистальные диуретики (тиазиды, спиронолактон) вызывают меньше побочных реакций, но оказывают и меньшее воздействие на легочную функцию [78, 79].

Положительный эффект диуретиков можно объяснить не только увеличением диуреза. Вероятно, эти препараты оказывают непосредственное влияние на жидкостный баланс легких, при котором изменяются локальные транспортные механизмы или пульмонально-васкулярный тонус [65]. Систематический обзор результатов РКИ показал, что длительное применение любых типов диуретиков не оказывали никакого положительного действия на частоту и тяжесть БЛД, независимо от метода их введения [78, 79].

**Бронхолитики.** У детей с БЛД гипертрофированы гладкие перибронхиальные мышцы, что лежит в основе положительного действия при ней бронходилататоров. Ингаляционные  $\alpha_2$ -агонисты и антихолинергические препараты, обладая синергичным действием, способны временно улучшать функцию легких и газы крови [80]. Тем не менее, нет РКИ, доказывающих положительный результат длительного их применения. Исследования, проведенные на небольших выборках, указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры воздействуют положительно только в случае назначения их детям с симптомами бронхиальной обструкции, но не при рутинном использовании [81]. РКИ, сравнивавшее действие сальбутамола и ипратропиума бромида у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г., показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров. Авторы предлагали использовать эти препараты для прекращения приступов бронхообструкции у новорожденных на ИВЛ [82].

В отечественном исследовании отмечено, что состояние детей с БЛД в неонатальном периоде улучшалось после ингаляции (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и комплексного препарата беродуала; авторы регистрировали достоверное увеличение  $\text{PaO}_2$ , повышение эластичности (комплайнс) легочной ткани, снижение частоты дыхания и явлений бронхообструкции, а также быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 мин после ингаляции). В целом несколько лучшие результаты были получены при использовании комплексного препарата беродуал, на фоне применения которого было отмечено снижение гипервозбудимости нервной системы и реже возникала тахикардия. Бронходилатирующее действие эуфиллина по сравнению с ингаляционной терапией было выражено меньше, развивалось значительно позднее (через 8 ч); ее сопровождали частые побочные реакции (тахикардия, гипервозбудимость) [83]. У пациентов, не зависящих от ИВЛ и наблюдавшихся в последующем, бронхолитики могли привести к быстрому улучшению функции легкого (снижение сопротивления дыхательных путей, увеличение бронхиальной проводимости), но не к изменениям легочных объемов или динамического комплайнса [84–84]. Поскольку ответ на бронхолитики у детей с БЛД варьирующ, тестирование функции легких может быть полезным способом выявления восприимчивых к подобной терапии пациентов для ее длительного назначения [2].

Измерение дыхательных механизмов у детей с БЛД показало, что метилксантины (кофеин и теофиллин) могут снижать легочное сосудистое сопротивление и повышать комплайнс легких, благодаря свойственной им способности к

бронходилатации, а также стимулировать дыхательный центр [87, 88]. Эти препараты обладают умеренным диуретическим действием и улучшают сократимость скелетной мускулатуры и диафрагмы. Это особенно важно для детей, длительно находящихся на ИВЛ, у которых часто развивается атрофия диафрагмы. Улучшение мышечной сократимости может стабилизировать грудную клетку и увеличить функциональную остаточную емкость. Это действие их может облегчить отлучение от респиратора. [9]. Необходимо помнить, что при БЛД и у глубоко недоношенных детей скорость выведения теофиллина снижена [24, 89].

**Кофеин.** Для оценки результативности кофеина в профилактике БЛД было проведено мультицентровое РКИ 2006 младенцев с весом при рождении от 500 до 1250 г, которым в первые 10 дней жизни для профилактики/лечения апноэ или для облегчения экстубации трахеи был назначен либо кофеин (опытная группа), либо плацебо (группа контроля). Цитрат кофеина вводили внутривенно сначала в дозе 20 мг/кг, затем в суточной дозе 5–10 мг/кг с переходом на пероральное применение при полном энтеральном питании. Применение кофеина приводило к более быстрой экстубации (29,1 и 30 нед, постконцептуального возраста, соответственно) и сокращению срока кислородозависимости (33,6 и 35,1 нед, соответственно). Кофеин значительно сокращал частоту развития БЛД. Из 963 младенцев опытной группы, которые были живы к 36-й неделе постконцептуального возраста, дополнительный кислород получали 350 (36,3%), а из 954 младенцев группы контроля – 447 (46,9%) [90].

**Антибиотики.** У детей с БЛД сложно исключить присоединение инфекции, поэтому все они получают повторные курсы препаратами антибиотиков широкого спектра действия. Последние следует отменить через 2–3 дня после того, как получено лабораторное подтверждение отсутствия инфекции.

Применение системной стероидной терапии не является основанием для рутинного назначения антибиотиков. Вместе с тем, если на момент назначения системных стероидов ребенок уже получает антибактериальную терапию, ее следует продолжить в связи с угрозой сепсиса [53].

Снижает ли агрессивная терапия инфекционных заболеваний частоту БЛД, пока до конца не ясно. Было проведено небольшое РКИ, в котором новорожденным с колонизацией трахеи и бронхов *U.urealiticum* в течение 1 нед после рождения внутривенно вводили эритромицин. Частота развития БЛД в исследуемой и контрольной группах не различалась [91]. Только 2 исследования с колонизированными *U.urealiticum* детьми (в каждом – менее 40 пациентов) были включены в текущее РКИ Cochrane, выясняющее, снижает ли антибиотикотерапия смертность и частоту БЛД [92].

**Медикаментозное закрытие открытого артериального протока (ОАП).** Обзор Cochrane не обнаружил статистически значимой разницы в развитии БЛД у детей, получавших ибупрофен для лечения ОАП и не получавших его [93]. К тому же, в 3 РКИ было показано, что лечение асимптоматического ОАП индометацином, несмотря на значительное снижение частоты симптоматического варианта порока, приводило к незначительному укорочению кислородной поддержки [94].

**Супероксиддисмутаза (СОД).** В 2 РКИ дотация СОД не была связана со снижением частоты БЛД. В одном из них от-

мечалась меньшая частота тяжелых респираторных осложнений, требующих лечения (свистящее дыхание, легочные инфекции) [95].

**Иммуноглобулин против респираторно-синцитиального вируса.** Ведущим этиологическим фактором бронхолитов у детей с БЛД, рассматриваемых как обострения заболевания из-за хронического их течения и персистенции воспаления дыхательных путей, является респираторно-синцитиальный вирус (RSV), чему получены эпидемиологические, клинические и морфологические подтверждения [1, 73]. J.R.Groothuis et al.(1988) в течение 4 мес наблюдали 30 детей в возрасте до 2 лет с БЛД. За период исследования у 27 были зарегистрированы острые респираторные заболевания, из них у 16 возбудителем был RSV; 11 детей из 16 нуждались в госпитализации. Еще у 5 в анамнезе были RSV-инфекции, 2 детям потребовалась ИВЛ [96].

T.G.Voyce et al. (2000) в рамках продленного (1989–1993) исследования, включавшего детей в возрасте до 3 лет, проанализировали сравнительную частоту госпитализаций по поводу RSV-инфекции в 2 группах. Первая – с БЛД и с отсутствием риска тяжелого течения RSV-инфекции; ко 2-й были отнесены недоношенные и пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС), но без БЛД. Частота госпитализаций на 100 детей с БЛД значительно превышала таковую у доношенных детей без дисплазии, составляя в 1-м полугодии жизни 56,2 и 4,4% (соответственно), во 2-м полугодии – 21,4 и 1,5%, на 2-м году – 7,3 и 0,4%, значительно уменьшаясь лишь после 2 лет (1,3 и 0,1%) [97].

L.Navas et al. (1992) в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализировали течение и исходы RSV-бронхолитов у 200 детей с БЛД, госпитализированных в период с 1988 по 1991 гг. в Канаде. Среди этих детей 80% нуждались в респираторной поддержке и постоянной оксигенации, 32% были госпитализированы в отделения интенсивной терапии, 17% проведена ИВЛ. Смертность в группе детей с БЛД составила 3,5%, в то время как среди детей, имевших такие предикторы тяжелого течения бронхолита как иммунодефицит, недоношенность, возраст до 6 недель, гипоксия, не погиб ни один ребенок. Таким образом, БЛД является независимым фактором риска летального исхода у детей с RSV-инфекцией [98]. Это определяет необходимость включения в комплекс профилактических мероприятий у детей первых двух лет жизни с БЛД специфического иммуноглобулина (RSV-IGIV), используемого во всем мире. Среди детей, которым ежемесячно вводили RSV-IGIV в период сезонного подъема распространения RS-вируса, частота госпитализаций, связанных с этой инфекцией, сократилась на 41% по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших плацебо [99].

**Рибавирин.** Обострения БЛД, вызванные RSV, являются показанием для назначения рибавирина [53].

Как можно видеть из представленных данных, несмотря на то, что значительная часть применяемых терапевтических и профилактических стратегий у детей с БЛД в большой степени основана на экстраполяции данных о патофизиологии этого заболевания, к настоящему времени накапливается все больше информации об оценке этих вмешательств с использованием методологии доказательной медицины.

Таблица 4. **Терапевтические и профилактические стратегии при БЛД**

Группа вмешательств	Конкретные стратегии
Снижающие частоту развития бронхолегочной дисплазии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннее профилактическое введение сурфактанта; кислородотерапия для поддержания сатурации на уровне 92–95%, а для детей с легочной гипертензией – 94–96%</li> <li>• высокочастотная струйная вентиляция легких</li> <li>• кофеин</li> <li>• системные стероиды</li> <li>• витамин А</li> </ul>
Не оказывающие положительного действия на частоту развития бронхолегочной дисплазии, но позволяющие снизить сроки проведения ИВЛ, предупредить кислородозависимость и предотвратить частые осложнения	Пациент-триггерная вентиляция; медикаментозное закрытие открытого артериального протока; применение бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов; введение специфического иммуноглобулина против RSV
Не влияющие на частоту развития бронхолегочной дисплазии	Аntenатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона; лечебное применение сурфактанта; применение полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы, хромонов, диуретиков; ограничение жидкости
Методы, в отношении воздействия которых убедительных данных пока не получено, но продолжают рандомизированные клинические исследования	Высокочастотная осцилляторная вентиляция; постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP); антибиотикотерапия колонизации <i>U. urealyticum</i> ; применение NO; раннее назначение инфузии аминокислот

### Терапия и профилактика БЛД с позиций доказательной медицины

Обобщая имеющиеся в настоящее время представленные в этом обзоре сведения об эффективности терапевтических и профилактических вмешательств, применяемых у пациентов с БЛД, их можно подразделить на 4 группы:

- снижающие частоту развития БЛД (при этом некоторые, например, системные стероиды, могут вызвать серьезные побочные эффекты);
- оказывающие положительное действие на частоту развития БЛД, но позволяющие снизить продолжительность ИВЛ, предупредить кислородозависимость и предотвратить частые обострения;
- не влияющие положительно на частоту развития и течение БЛД;
- методы воздействия, в отношении которых РКИ в настоящее время продолжают и пока не получено убедительных данных (табл. 4).

### Литература

1. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Доктор. Ру. 2009; 1: 7–13.
2. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkrantz R., et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Amer J Respir Crit Care Med 2003; 168: 356–96.
3. Rush M.G., Hasinski T.A. Current therapy bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1992; 19(3): 563–90.
4. Гребенников В.А., Ионов О.И., Мостовой А.В. и др. Дыхательные расстройства. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 246–92.
5. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. Europ Respir Monthly 2006; 37: 217–33.
6. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001; 392.
7. Chappell L.C., Seed P.T., Briley A.L., et al. Effects of antioxidants in the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 810–6.
8. Столл Б.Дж., Клигман Р.М. Поражения дыхательных путей. Берман Р.Э., Р.М.Клигман, Х.Б.Джонсон. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009; 371–99.
9. Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. MacDonald M. G., Seshia M. M.K., Mullert M.D. eds. Avery's Neonatology. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 578–99.
10. Hammerman C., Aramburo M.J. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature infants. J Pediat 1988; 113: 1083.
11. Sosenko I.R., Rodriguez-Pierce M., Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. J Pediat 1993; 123: 975–82.
12. Yunis K.A., Oh W. Effects of intravenous glucose loading on oxygen consumption, carbon dioxide production, and resting energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediat 1989; 115: 127.
13. Kavvadia V., Greenough A., Dimitriou G., et al. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. Arch Dis Child 2000; 83: 91–6.
14. Sosenko I.R., Innis S.M., Frank L. Intralipid increases lung polyunsaturated fatty acids and protects newborn rats from oxygen toxicity. Pediat Res 1991; 30: 413–7.
15. Spitzer A.R., Fox W.W., Delivoria-Papadopoulos M. Maximum diuresis: a factor in predicting recovery from respiratory distress syndrome and the development of bronchopulmonary dysplasia. J Pediat, 1981; 98: 476–9.
16. Costarino A.T.Jr., Gruskay J.A., Corcoran L., et al. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. J Pediat 1992; 120: 99–106.
17. Gonzalez A., Sosenko I.R.S., Chandar J., et al. Influence of infection or patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediat 1996; 128: 470–8.
18. Van Marter L.J., Leviton A., Allred E.N., et al. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. J Pediat 1990; 116: 942.
19. Savage M.O., Wilkinson A.R., Baum J.D., et al. Frusemide in respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 1975; 50: 709–13.
20. Greenough A., Emery E., Hird M.F., et al. Randomised controlled trial of albumin infusion in ill preterm infants. Europ J Pediat 1993; 152: 157–9.
21. Anzano M.A., Olson J.A., Lamb A.J. Morphologic alterations in the trachea and the salivary gland following the induction of rapid synchronous vitamin A deficiency in rats. Amer J Pathol 1980; 98: 717.
22. Tyson J.E., Wright L.L., Oh W., et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. New Engl J Med 1999; 340: 1962.
23. Янг Т., Мангум Б. Neofax. США, 2006; 332.
24. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002; 4: CD00051.

25. Surech G.K., Soll R.F. Current surfactant use in premature infants. *Clinics in perinatology* 2001; 28(3): 671–94.
26. Soll R.F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001; CD000144.
27. Bevilacqua G., Halliday H.L., Parmigiani S., et al. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinatol Med* 1993; 21: 329–40.
28. Egberts J., Brand R., Walti H., et al. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997; 100(1).
29. Мостовой А.В., Наумов Д.Ю. Роль неинвазивной искусственной вентиляции легких при профилактическом и терапевтическом введении курсурфа недоношенным новорожденным с низкой и экстремально низкой массой тела (пилотное исследование). III Российский Конгресс «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». Материалы. М., 2005: 200–2.
30. Володин Н.Н., Левадная А.В., Бабак О.А. и др. Опыт применения сурфактанта-БЛ у недоношенных детей старше 3 недель жизни. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 3 (5): 14.
31. Davis J.M., Dickerson B., Metlay L., et al. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. *Pediat Pulmonol* 1991; 10: 157.
32. Tarnow-Mordi W.O., Reid E., Griffiths P., et al. Low inspired gas temperature and respiratory complications in very low birth weight infants. *J Pediat* 1989; 114: 438.
33. Keszler M., Modanlou H.D., Brudno D.S., et al. Multicentre controlled trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 593–9.
34. Wiswell T.E., Graziani L.J., Kornhauser M.S., et al. High frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996; 98: 1035–43.
35. Henderson-Smart D.J., Bhuta T., Cools F., et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 4: CD000104.
36. Courtney S.E., Durand D.J., Asselin J.M., et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very low birthweight infants. *New Engl J Med* 2002; 347: 643–52.
37. Johnson A.H., Peacock J.L., Greenough A., et al. United Kingdom Oscillation Study Group. Highfrequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *New Engl J Med* 2002; 347: 633–42.
38. Thomas M., Rafferty G., Limb E., et al. Pulmonary function at follow up of very preterm infants from the UK oscillation study. *Amer J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 868–72.
39. Greenough A., Milner A.D., Dimitriou G. Synchronised mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD000456.
40. Higgins R.D., Richter S.E., Davis J.M. Nasal continuous positive airway pressure facilitates extubation of very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1991; 88: 999.
41. Гордеев В.И., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. Респираторная поддержка у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009; 176.
42. Gearly C., Caskey M., Fonseca R., et al. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008; 121(1): 89–96.
43. Schreiber M.D., Gin-Mestan K., Marks J.D., et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with respiratory distress. *New Engl J Med* 2003; 349: 2099–107.
44. Abman S.H., Wolfe R.R., Accurso F.J. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 80–4.
45. Abman S.H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2002; 87: F15.
46. Morin F.C., Davis J.M. Persistent pulmonary hypertension. In: Spitzer AR, ed. *Intensive care of the fetus and newborn*. St Louis: CV Mosby, 1996; 506.
47. McEvoy C., Mendoza M.E., Bowling S., et al. Prone positioning decreases episodes of hypoxemia in extremely low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediat* 1997; 130: 305.
48. Higgins R.D., Phelps D.L. Oxygen-induced retinopathy: lack of adverse heparin effect. *Pediat Res* 1990; 27: 580.
49. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105: 295–310.
50. Askie L.M., Henderson-Smart D.J., Irwig L., et al. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *New Engl J Med* 2003; 349: 959–67.
51. Simoes E.A.F., Rosenberg A.A., King S.J., et al. Room air challenge: prediction for successful weaning of oxygen-dependent infants. *J Perinatol* 1997; 17: 125.
52. Alverson D.C., Isken V.H., Cohen R.S. Effect of booster transfusion on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediat* 1988; 113: 722.
53. Rennie J.M., Robertson N.R.S. *A Manual of Neonatal Intensive Care*. Oxford University Press, 2002; 204–14.
54. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Особенности реакции крови при различных заболеваниях. *Неонатология: национальное руководство*. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 394–420.
55. Messer J., Haddad J., Donato L., et al. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993; 92: 519.
56. Barrington K.J. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatrics* 2001; 1: 1–14.
57. Ng P.C. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993; 68: 330–7.
58. Yeh T.F., Lin Y.J., Huang C.C., et al. Earlypostnatal (<12 hrs) dexamethasone therapy for prevention of BPD in preterm infants with RDS: a two-year follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101(5): 7.
59. Stoll B.J., Temprosa M.S., Tyson J.E., et al. Dexamethazone therapy increases infection in very low birth infants. *Pediatrics* 1999; 104 (5): 63.
60. Shinwell E.S., Karpluss M., Reich D., et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2000; 83: F177–F181.
61. Stark A.R., Carlo W., Tyson J.E., et al. Adverse effects of early dexamethazone treatment extremely low birth weight infants. *New Engl J Med* 2001; 344: 95–101.
62. Walsh M.C., Yao Q., Horbar J.D., et al. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 2006; 118: 1328–35.
63. American Academy of pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics*, 2002; 109 (2): 330–338.
64. Шабалов Н.П. *Неонатология*. Т.1. М: МЕДпресс-информ. 2004; 608.
65. Thomas W., Speer C.O. *Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie*. Mschr Kinderheilk, 2005; 153: 211–219.
66. Halliday H., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Delayed (w3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD110045.
67. Watterberg K.L., Gerdes J.S., Cole C.H., et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1649–57.
68. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
69. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L., et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.

70. Гребенников В.А., Гаркуша В.Е., Геппе Н.А. Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом. Пульмонология 2007; 4: 7–11.
71. Cole C.H. Inhaled glucocorticoid therapy in infants at risk for neonatal chronic lung disease. J Asthma 2000; 37: 533–543.
72. Yuksel B., Greenough A. Randomised trial of inhaled steroids in preterm infants with respiratory symptoms at follow up. Thorax, 1992; 47: 910–3.
73. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Мурыгина Г.Л. Фармакотерапия при хронической обструктивной патологии легких у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т.1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. Под ред. С.Ю.Каганова. М.: Медпрактика, 2002; 154–64.
74. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. Российский педиатрический журнал 2008; 4: 46–50.
75. Watterberg K.L., Murphy S. Failure of cromolyn sodium to reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. Neonatal Cromolyn Study Group. Pediatrics 1993; 91: 803–6.
76. Viscardi R.M., Hasday J.D., Gumpfer K.F., et al. Cromolyn sodium prophylaxis inhibits pulmonary proinflammatory cytokines in infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. Amer J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1523–9.
77. Ng G.Y., Ohlsson A. Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants. Ontario, Canada. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD003059.
78. Kao L.C., Durand D.J., McCrea R.C., et al. Randomised trial of long term diuretic therapy for infants with oxygen dependent bronchopulmonary dysplasia. J Pediat 1994; 124: 772–81.
79. Brion L.P., Primak R.A., Ambrosio-Perez L. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 1: CD001817.
80. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 23: CD003214.
81. Yuksel B., Greenough A., McConachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device for wheezy premature infants in the first two years of life. Arch Dis Child 1990; 65: 782–5.
82. Wilkie R.A., Bryan M.H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. J Pediat 1987; 111; 2: 278–82.
83. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Гэотар-Мед, 2004; 177–90.
84. Motoyama E.K., Fort M.D., Klesh K.W., et al. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Amer Rev Respir Dis 1987; 136: 50–7.
85. Kao L.C., Warburton D., Platzker A.C., et al. Effect of isoproterenol inhalation on airway resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1984; 73: 509–14.
86. Yuksel B., Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. Europ Respir J 1991; 4: 1088–92.
87. Davis J.M., Bhutani V.K., Stefano J.L., et al. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediat Pulmonol 1989; 6: 49.
88. Rooklin A.R., Moomjian A.S., Shutack J.G., et al. Theophylline therapy in bronchopulmonary dysplasia. J Pediat 1979; 95: 882.
89. Фишер Т., О'Брайан К., Энтис Г. Лечение аллергических заболеваний. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г.Лолора-мл., Т.Фишера, Д.Адельмана. М.: Практика, 2000; 78–137.
90. Schmidt B. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. New Engl J Med. 2006; 354: 2112–2121
91. Lyon A.J., McColm J., Middlemist L., et al. Randomized trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal 1998; 78: F10–4.
92. Mabanta C.G., Pryhuber G.S., Weinberg G.A., et al. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 4: CD003744.
93. Ohlsson A., Waha R., Shaw S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birthweight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 4: CD003481.
94. Cooke L., Steer P., Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 2: CD003745.
95. Davis J.M., Parad R.B., Michele T., et al. Pulmonary outcome at one year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant CuZn superoxide dismutase. Pediatrics 2003; 111: 469–76.
96. Groothuis J.R., Gutierrez K.M., Lauer B.A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1988; 82 (2): 199–203.
97. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F., Jr., et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediat 2000; 137(6): 865–70.
98. Navas L., Wang E., de Carvalho V., et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children. J Pediat 1992; 121: 348–53.
99. The PREVENT Study group. Reduction of Respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immunoglobulin prophylaxis. Pediatrics 1997; 99: 93–9.

## МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

### Когда можно вводить в рацион ребенка фруктовый сок?

Возраст детей должен соответствовать, по крайней мере, 6 мес и родителям следует поить их только 100% соком из чашки (а не из бутылки). Потребление сока должно быть ограничено 130–170 г в день до достижения годовалого возраста. Необходимо постоянно напоминать родителям, что грудное вскармливание является оптимальным видом питания для детей первых 6 мес жизни (предпочтительно до 12 мес). Употребление подслащенных сахаром фруктовых напитков связано с увеличением массы тела и развитием ожирения. Подслащенные сахаром напитки не обеспечивают достаточного поступления питательных веществ в организм ребенка и их потребление должно быть ограничено.

*Stephens M.B., Keville M.P., Hathaway N.E., et al. When is it OK for children to start drinking fruit juice? J Fam Pract. 2009; 58(9): E3.*