

6. Lapij FI. Aktual'nost' jeffektivnoj zashhity protiv kokljusha [The rationale of effective protection against pertussis]. Zdorov'e rebenka [Child health]. 2010; 3: 86.
7. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR et al. Infant pertussis: who was the source. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 985–989.
8. Lobzin YV, Bakhareva NV. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infect Dis Ther*. 2015; 4 (1): 113–123.
9. Sizemov AN, Komeleva EV Kokljush: klinika, diagnostika, lechenie [Pertussis: clinical findings, diagnosis, treatment]. *Lechashhij vrach [Doctor in charge]*. 2005; 7: 82–87.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis (Whooping Cough), Clinicians, Clinical Complications. 2012; Available at: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/features.html>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis-United States, 1997–2000. *MMWR*. 2002; 51 (4): 73.
12. Kundraft SL, Wolek TL, Rowe–Telow M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010; 29: 1–5.
13. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*. 2010; 126: 816–827.
14. Theilen U, Johnston ED, Robinson PA. Rapidly fatal invasive pertussis in young infants—how can we change the outcome. *BMJ*. 2008; 27: 337–343.
15. Profilaktika kokljusha: sanitarno–jepidemiologicheskie pravila SanPiN 3.1.2.3162–14 [Pertussis prevention: health and hygiene rules 3.1.2.3162–14]. M. 2014; Available at: http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/14982
16. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: CDC guidelines. *Centers for Disease Control*. 2005; 54 (RR–14): 1–16.

© Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М.И. Даниэл-Абу, 2016

УДК 616.233/.24-007.17-053.32(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).29-35

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

ОВСЯННИКОВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ, докт. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, тел. (499)236-11-52, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
БОЛИБОК АННА МИХАЙЛОВНА, ассистент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 8, тел. (499)236-11-52, e-mail: anulie@rambler.ru
ДАНИЭЛ-АБУ МАДЖИСОЛА, аспирант кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, тел. (499)236-11-52, e-mail: mojisola.danielabu@gmail.com

Реферат. Цель — сформулировать и обосновать с позиций доказательной медицины применение вмешательств и лекарственных препаратов у детей с бронхолегочной дисплазией. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов когортных, рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов по применению раннего CPAP, методики INSURE, LISA, искусственной вентиляции легких, контроля оксигенации и оксигенотерапии, метилксантинов, системных стероидов, ингаляционных бронхолитиков, паливизумаба. **Результаты и их обсуждение.** Получены данные об эффективности раннего CPAP и селективного введения сурфактанта, о применении техники INSURE и LISA. Показаны неблагоприятные последствия гипероксии, у кислородозависимых детей целевая SatO₂ составляет 90–95%. Суммированы данные по применению кофеина с учетом его положительных эффектов (ускорение экстубации, сокращение кислородозависимости и частоты формирования БЛД, апноэ, неблагоприятных неврологических исходов и др.). Положительные эффекты как от раннего, так и от позднего использования кортикостероидов не перевешивают побочных эффектов, а в долговременной перспективе повышается риск неврологической патологии. Применение ингаляционных бронходилататоров имеет положительный эффект только в случае применения при бронхиальной обструкции, а не при рутинном использовании. Доказано снижение частоты тяжелых инфекций нижних дыхательных путей RSV-этиологии у детей групп риска при пассивной иммунизации препаратом «Паливизумаб». **Выводы.** Современные тенденции в профилактике и лечении бронхолегочной дисплазии включают щадящие методы респираторной поддержки, строго обоснованные показания к назначению стероидов и бронхолитиков, профилактику РС-вирусной инфекции.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, терапия, профилактика, рандомизированные клинические исследования, метаанализ, доказательная медицина.

Для ссылки: Овсянников, Д.Ю. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М. Даниэл-Абу // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 2. — С.29–35.

CURRENT APPROACHES TO PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

OVSYANNIKOV DMITRY YU., D. Med. Sci., Head of the Department of pediatrics of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 8, tel. +7(499)236-11-52, e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
BOLIBOK ANNA M., assistant of professor of the Department of pediatrics of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 8, tel. +7(499)236-11-52, e-mail: anulie@rambler.ru
DANIEL-ABU MADZHISOLA, postgraduate student of the Department of pediatrics of Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 8, tel. +7(499)236-11-52

Abstract. Aim — to formulate and prove from positions of evidence based medicine application of interventions and drug treatment in children with the bronchopulmonary dysplasia. **Material and methods.** The analysis of results of randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses on application of early CPAP, technique of INSURE,

LISA, artificial ventilation of the lungs, control of an oxygenation and oxygenotherapy, metilksantin, admission of steroids, inhalation bronchodilators, palivizumab. **Results and discussion.** Data on efficiency of early CPAP; selective introduction of surfactant; INSURE and LISA methods was obtained. Are shown adverse effects of a hyperoxia in oxygen-dependent children target SatO₂ was 90—95%. Data on use of caffeine taking into account its summarized positive effects (extubation acceleration, reduction of oxygen-dependency and frequencies of formation of BLD, apnea and adverse neurologic outcomes e.t.c). Positive effects, as from early, and late use of corticosteroids didn't outweigh side effects, and in long-term prospect the risk of neurologic pathology increases. Application of the inhaled bronchodilators had a positive effect only in case of bronchial obstruction, but not as a routine use. Reduction of serious lower respiratory tract infections frequency by RS-virus at children of groups of risk at passive immunization by a preparation Palivizumab was demonstrated. **Conclusions.** Current trends in prophylaxis and treatment of the bronchopulmonary dysplasia included the sparing methods of respiratory support, strictly reasonable indications to steroids and bronchodilators use, prophylaxis of RS-virus infections.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, therapy, prevention, randomized clinical trials, meta-analysis, evidence-based medicine.

For reference: Ovsyannikov DYu, Bolibok AM, Daniel-Abu M. Current approaches to prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (2): 29—35.

Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), привели к существенному увеличению выживаемости данной категории детей. По мере снижения неонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей оказывает бронхолегочная дисплазия (БЛД). В обзоре приведены современные рекомендации по выбору методов профилактики и лечения БЛД, основанные на результатах когортных, рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов, продемонстрировавшие свою эффективность.

Ранний CPAP. Методика INSURE. Методика LISA

Тактика раннего начала проведения постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP — Continuous Positive Airway Pressure) и селективного введения сурфактанта может быть более эффективной, чем рутинное профилактическое введение сурфактанта у детей с риском развития БЛД; также в группе CPAP отмечена более низкая частота смерти или БЛД [1—3]. Проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) можно избежать при использовании техники INSURE (Intubate — Surfactant — Extubate to CPAP). В РКИ было показано, что применение данной техники снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [4, 5]. Более доношенным новорожденным часто может быть выполнена экстубация с переводом на CPAP или на назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (NIPPV — nasal intermittent positive pressure ventilation) сразу после введения сурфактанта, при этом необходимо оценить переносимость данной процедуры [6]. Сравнительный анализ применения двух режимов назальной искусственной вентиляции легких с перемежающимся принудительным (NIPPV) и постоянным положительным давлением (NCPAP) у недоношенных детей после экстубации, включавший 8 исследований, в которых проводилось сравнение характера экстубации при NIPPV и NCPAP у 1316 новорожденных, продемонстрировал статистически

и клинически достоверное снижение риска неудачной экстубации и частоты реинтубации. Вместе с тем не было выявлено достоверного снижения частоты смертности и формирования БЛД на фоне применения NIPPV [7].

В крупном когортном исследовании, включавшем 1103 новорожденных в 37 клинических центрах Германии, у которых была применена терапия с тактикой малоинвазивного введения сурфактанта LISA (Less Invasive Surfactant Administration), оценивались респираторные исходы. Среди детей, у которых применялась LISA, наблюдалась меньшая частота проведения ИВЛ (41% по сравнению с 62%; $p < 0,001$), БЛД (12% в сравнении с 18%; $p = 0,001$) и частота БЛД или смерти (14% в сравнении с 21%; $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля [8].

Искусственная вентиляция легких

Стратегия обеспечения синхронизированной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной тактикой предотвращения смертности и БЛД у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ. Следует использовать вентиляцию с целевым дыхательным объемом, так как это сокращает продолжительность вентиляции и снижает частоту развития БЛД. При прекращении ИВЛ целесообразно допустить некоторую степень гиперкапнии при pH выше 7,22. Продолжительность ИВЛ следует минимизировать, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие [6]. Следует избегать гипокпапии, так как она связана с повышенным риском БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [6, 9].

Контроль оксигенации и оксигенотерапия

Избыточное воздействие дополнительного кислорода на недоношенных детей четко связано с развитием ретинопатии недоношенных (РН) и БЛД. В многоцентровом РКИ STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity), в котором 650 недоношенных детей с РН хотя бы на одном глазу рандомизировались по уровню сатурации кислорода (SatO₂) 96—99 и 89—94%, было показано, что у детей с более высоким уровнем SatO₂, хотя и отмечалась тенденция к более слабому прогрессированию РН, чаще отмечались пневмонии, обострения БЛД (13,2 и 8,5%) в возраст-

те до 3 лет [10]. Недостатки более высокого уровня SatO₂ были также выявлены в многоцентровом перспективном австралийском исследовании BOOST у 358 недоношенных младенцев, родившихся до 30-й нед гестации, кислородозависимых в 32 нед постконцептуального возраста (ПКВ) и рандомизированных по SatO₂ 91—94 и 95—98%. Дети II группы на протяжении более длительного времени нуждались в дополнительном кислороде (40 и 17,5 сут). Больше число детей II группы были кислородозависимыми в 36 нед ПКВ (64 и 46%) и дома (30 и 17%) [11]. Вместе с тем при рандомизации детей в группы с целевой SatO₂ 85—89% или 91—95% было показано, что в группе детей с низкими значениями целевой SatO₂ частота РН среди выживших пациентов была в 2 раза ниже, однако риск смертности был на 4% выше [12]. Промежуточный метаанализ данных 2631 младенца, включивший данные детей из Великобритании, Австралии и Новой Зеландии в исследованиях BOOST II, подтвердил полученные результаты, несмотря на то что увеличение смертности было выявлено только среди детей, рожденных на сроке до 27-й нед гестации [13].

Таким образом, у недоношенных детей, получающих кислород, целевой диапазон SatO₂ должен находиться в пределах 90—95% [4]. После введения сурфактанта следует избегать гипероксического пика посредством быстрого снижения фракции вдыхаемого кислорода (FiO₂), также следует избегать колебаний SatO₂ [6]. По мнению О.Д. Саугстад и соавт. (2014), при стабилизации состояния недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32 нед и менее в условиях родильного зала целесообразно использовать уровни FiO₂ от 0,21 до 0,30 [14].

Особую группу составляют пациенты с БЛД, осложненной легочной гипертензией (ЛГ) [15—17]. Главным эффектом кислорода при ЛГ служит легочная вазодилатация и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. Непрерывная долгосрочная кислородотерапия показана пациентам с ЛГ при развитии гипоксемии с показателями SatO₂ менее 94% [15]. При значениях SatO₂ менее 92—94% у пациентов развиваются спазм легочных сосудов и ЛГ, впоследствии трансформирующаяся в легочное сердце. Гипоксемия как периодическая, так и пролонгированная остается важной причиной персистирующей ЛГ у больных БЛД. Поэтому для детей с ЛГ необходимо скорректировать в сторону повышения целевые показатели SatO₂, которые существуют в настоящее время и считаются полезными в первые недели жизни для предотвращения развития БЛД. Целевых значений SatO₂ 92—94% достаточно, чтобы избежать побочных эффектов гипоксии для большинства новорожденных без увеличения риска дополнительного повреждения и воспаления легочной ткани [16, 17].

Использование кислорода пациентами с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным (не менее 15 ч/сут), с продолжительной пульсоксиметрией и может проводиться в домашних условиях. Эффекты домашней кислородотерапии детей с БЛД, проводимой при помощи концентраторов кислорода, помимо уменьшения степени ЛГ,

правожелудочковой сердечной недостаточности, одышки включают улучшение роста и репарации легких, качества жизни, профилактику развития легочного сердца и внезапной младенческой смерти [17, 18].

Метилксантины

В исследовании CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity) изучались долгосрочные эффекты терапии кофеином новорожденных. Проведена рандомизация 2006 детей с массой тела при рождении менее 1250 г для терапии кофеином или плацебо в первые 10 дней жизни и дольше, до того момента, когда будет принято решение об отсутствии необходимости в терапии. Применение кофеина приводило к более быстрой экстубации (29,1 и 30 нед ПКВ соответственно), сокращению срока кислородозависимости (33,6 и 35,1 нед ПКВ). Кофеин значительно сокращал частоту БЛД (36,3 vs 46,9%). Кроме того, раннее (в первые 10 дней жизни) назначение кофеина значительно снижало частоту открытого артериального протока (ОАП), который нуждается в медикаментозном или хирургическом лечении, а также число детей с неблагоприятным неврологическим исходом к 18—21-му мес жизни [19]. Полагают, что терапия кофеином является частью стандартной терапии глубоконедоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [20]. Кофеин следует применять у младенцев с апноэ, а также для облегчения прекращения ИВЛ. Следует также рассмотреть применение кофеина у всех младенцев с высоким риском необходимости ИВЛ, например, с массой тела при рождении менее 1250 г, которые находятся на неинвазивной вспомогательной ИВЛ [6].

В Российской Федерации не зарегистрирована форма кофеина в виде цитрата; доступна бензоат-натриевая соль кофеина, которую рекомендуется назначать внутривенно из расчета 20 мг/кг (нагрузочная доза) и 5 мг/кг — поддерживающая в 1—2 приема.

Системные стероиды

В патогенезе БЛД большое значение имеет персистирующее воспаление дыхательных путей, поэтому основными средствами патогенетической терапии заболевания являются глюкокортикостероиды, из которых наиболее широкое применение находит дексаметазон. Назначение системных стероидов у данных пациентов условно подразделяют на раннее (до 7 дней жизни) и позднее (после 7 сут жизни).

Раннее (до 7 дней жизни) назначение системных стероидов изучалось путем метаанализа 29 РКИ, которые включили 3750 недоношенных новорожденных с высоким риском развития БЛД. Были выявлены достоверные преимущества данной терапии в виде снижения частоты невозможности экстубации и снижения риска развития БЛД, диагностированной как на основании кислородозависимости в возрасте 28 дней жизни, так и в 36 нед ПКВ, снижения смертности или развития БЛД в указанные сроки,

снижения частоты ОАП и РН. Не было отмечено достоверных отличий в частоте неонатальной смертности и смертности в более старшем возрасте, частоте развития инфекций, тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), ПВЛ, некротизирующего энтероколита (НЭК) или легочного кровотечения. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и перфорация кишечника были самыми значимыми побочными эффектами. Также повышался риск развития гипергликемии, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и задержки роста. В 12 исследованиях, изучавших отдаленные последствия, были выявлены различные побочные эффекты со стороны нервной системы, включая нарушение психомоторного развития, детский церебральный паралич (ДЦП) и патологические изменения, обнаруженные при неврологическом осмотре. Тем не менее значимого увеличения частоты выраженных нейросенсорных нарушений не было зарегистрировано как в 7 исследованиях, сообщавших о данном исходе, так и в 2 отдельных работах, выявивших увеличение частоты развития ДЦП и возникновения патологических симптомов при неврологическом осмотре. Более того, частота комбинированных исходов (смерть или ДЦП) или смерти, или выраженных неврологических расстройств достоверно не повышалась.

Большинство исследований (20 из 29) изучали дексаметазон, только в 9 работах исследовали применение гидрокортизона. При анализе в зависимости от типа кортикостероидов большинство преимуществ и неблагоприятных эффектов были отмечены у дексаметазона; гидрокортизон продемонстрировал меньшее влияние на развитие всех исходов, за исключением повышения частоты перфораций кишечника и пограничных значений времени закрытия ОАП.

Таким образом, на основании проведенного метаанализа делается вывод о том, что положительный эффект от использования кортикостероидов, особенно дексаметазона, в раннем постнатальном периоде (до 7-го дня жизни) в виде снижения риска развития БЛД и ОАП не перевешивает побочных эффектов кортикостероидной терапии, включающие кровотечения из ЖКТ, перфорацию кишечника, гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиомиопатию и задержку роста. В долгосрочных проспективных исследованиях отмечено повышение риска патологических неврологических симптомов и развития ДЦП. Тем не менее качество методологических подходов определения отдаленных последствий в нескольких исследованиях было сомнительным; выживших детей осматривали преимущественно только в дошкольном возрасте, не было исследований с мощностью, достаточной для выявления значимых поздних нейросенсорных расстройств. Гидрокортизон в тех дозах и режимах использования, которые были указаны в представленных РКИ, показал меньшие положительные результаты и побочные эффекты, поэтому в настоящее время не может быть рекомендован для предупреждения БЛД [21].

Позднее (после 7-го дня жизни) начало терапии стероидами согласно результатам метаанализа 21 РКИ с общим числом пациентов 1424, включавших недоношенных новорожденных с развивающейся или диагностированной БЛД, ассоциировалось со снижением неонатальной смертности (смертность в первые 28 дней жизни), но не смертности при выписке или в более старшем возрасте. Положительные эффекты отсроченного назначения кортикостероидов включали в себя снижение частоты невозможности экстубации к 3-му, 7-му или 28-му дню жизни, формирования БЛД к 28-му дню жизни и в 36 нед ПКВ, необходимости проведения реанимационных мероприятий с использованием дексаметазона в более поздние сроки, выписки из стационара с назначением домашней оксигенотерапии, комбинированного исхода (смерть или формирование БЛД в 28 дней или в 36 нед ПКВ). Выявлена тенденция к повышению риска развития инфекций и кровотечений из ЖКТ. Зарегистрированы переходящие побочные эффекты кортикостероидной терапии в виде гипергликемии и артериальной гипертензии. Отмечено увеличение частоты развития тяжелой РН без достоверного роста частоты развития слепоты. Выявлена тенденция к снижению частоты тяжелых ВЖК, однако лишь в 5 исследованиях, в которых приняли участие 247 новорожденных, сообщалось о данном исходе. Тенденцию к увеличению частоты ДЦП или других патологических состояний при неврологическом осмотре частично компенсировала противоположная тенденция — к уменьшению смертности на момент повторного осмотра. Комбинированная частота смерти и развития ДЦП достоверно не отличалась в группах детей, получающих кортикостероиды, и в контрольных группах.

Таким образом, положительные эффекты от позднего назначения кортикостероидов не перевешивали вреда от побочных эффектов. Учитывая полученные данные о соотношении польза/вред от использования данной терапии и ограниченную на настоящий момент доказательную базу, представляется разумным сохранить позднее начало терапии кортикостероидами у тех новорожденных, у которых существуют трудности с прекращением ИВЛ, используя при этом минимальные дозы препаратов и продолжительность терапии [22].

В настоящее время постнатальное назначение гидрокортизона не рекомендовано для профилактики БЛД. Не существует РКИ по применению гидрокортизона для лечения детей, продолжительное время зависимых от ИВЛ, с развивающейся или уже имеющейся БЛД [23].

Показания к назначению дексаметазона у детей с формирующейся/диагностированной БЛД следующие:

- 1) длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут);
- 2) неудачные попытки экстубации;
- 3) FiO_2 более 35—50%;
- 4) необходимость высокого пикового давления на вдохе PIP при ИВЛ;
- 5) среднее давление в дыхательных путях MAP более 7—10 см вод.ст.;

6) рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани [24].

На основании исследований [25, 26] рекомендуется следующая схема назначения дексаметазона (курсовая доза — 0,89 мг/кг): стартовая доза дексаметазона — 0,15 мг/кг/сут (1—3-й день); 4—6-й день — 0,1 мг/кг/сут; 7—8-й день — 0,05 мг/кг/сут; 9—10-й день — 0,02 мг/кг/сут в два введения. Оценка эффективности терапии дексаметазоном проводится на 3-и сут от начала лечения. В случае снижения FiO_2 , снижения PIP системное применение дексаметазона продолжается по данной схеме. При отсутствии в течение первых трех дней эффекта от введения дексаметазона на 4-й день доза препарата увеличивается до 0,3 мг/кг/сут на 3 дня (4—6-й день), далее проводится снижение дозы — 0,15 мг/кг/сут (7—9-й день), 10—12-й день — 0,1 мг/кг/сут; 13—14-й день — 0,05 мг/кг/сут; 15—16-й день — 0,02 мг/кг/сут. Таким образом, курсовая доза составляет 2,24 мг/кг [24, 27].

Не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ. Противопоказанием к назначению дексаметазона является течение инфекционного процесса грибковой этиологии, НЭК. Стойкую гипергликемию, артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиопатию, инфекционный процесс бактериальной этиологии предлагается не расценивать в качестве противопоказаний для назначения дексаметазона в указанных низких дозах [27].

Ингаляционные бронхолитики

Ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты (сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В отличие от здоровых детей у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров больным данным заболеванием [28—29]. Результаты небольших исследований указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры имеют положительный эффект только в случае их применения у детей с симптомами бронхиальной обструкции, а не при рутинном использовании [30]. РКИ по сравнению с действием сальбутамола и ипратропия бромида на вентиляторзависимых младенцев с БЛД, проведенное еще в 1987 г., показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров; авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхиальной обструкции у новорожденных на ИВЛ [31]. Отечественное исследование эффективности ингаляционных бронхолитиков у новорожденных с БЛД показало положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и комбинированного препарата беродуала (фенотерол + ипратропия бромид) [32]. Ингаляционные бронхолитики, в том числе беродуал, возможно назначать детям с БЛД только с клиническими признаками бронхообструктивного синдрома [24, 27].

Паливизумаб

Для пассивной иммунопрофилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у детей с БЛД используется паливизумаб (синагис). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) RSV. Паливизумаб применяется с целью снижения частоты инфекций нижних дыхательных путей RSV-этиологии, госпитализаций в связи с ними и младенческой смертности у детей групп риска, что подтверждается данными метаанализа [33]. Схема применения препарата состоит из 3—5 инъекций, проводимых с интервалом (30±5) дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызванной RSV (с октября-декабря по март-апрель). Предпочтительно, чтобы первая инъекция была проведена до начала подъема заболеваемости — в период иммунизации на стационарном этапе (за 3—5 дней до выписки).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh [et al.] // Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // N. Engl. J. Med. — 2010. — № 362. — P.1970—1979.
2. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants / F. Sandri, R. Plavka, G. Ancora [et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.1402—1409.
3. Rojas-Reyes, M.X. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants : Cochrane Database Syst. Rev. 2012 / M.X. Rojas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll; Cochrane Database Syst. Rev. // WILEY. — 2012. — CD000510.
4. Stevens, T.P. surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome: Cochrane Database Syst. Rev. 2007 / T.P. Stevens, E.W. Harrington, M. Blennow; Cochrane Database Syst. Rev. // WILEY. — 2007. — CD003063.
5. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group / H. Verder, B. Robertson, G. Greisen [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P.1051—1055.
6. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // Neonatology. — 2013. — Vol. 353. — P.68.
7. Lemyre, B. Update Cochrane review: comparative analysis of the use of two modes of mechanical ventilation nasal intermittent positive (NIPPV) and continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants after extubation: Cochrane Database. Syst Rev. 2014 (9) /

- B. Lemyre, P.G. Davis, A.G. De Paoli; Cochrane Database. Syst Rev // WILEY. — 2014. — № 9. — CD003212.
8. Малоинвазивное введение сурфактанта приводит к улучшению респираторных исходов у недоношенных на самостоятельном дыхании / В. Гепел, А. Крибз, Х. Чэртел [и др.] // Неонатология: новости, мнение, обучение. — 2015. — № 2 (8). — С.34—41.
 9. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia / S.J. Erickson, A. Grauaug, L. Gurrin [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. — 2002. — № 38 (560). — P.62.
 10. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial / [no authors listed] // Pediatrics. — 2000. — Vol. 105 (2). — P.295—310.
 11. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants / L.M. Askie, D.J. Henderson-Smart, L. Irwig [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 349. — P.959—967.
 12. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants / W.A. Carlo, N.N. Finer, M.C. Walsh [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — № 362. — P.1959—1969.
 13. Stenson, B. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants / B. Stenson, P. Brocklehurst, W. Tarnow-Mordi // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P.1680—1682.
 14. Оптимальные уровни фракции кислорода на начальном этапе оказания помощи в родильном зале недоношенным с гестационным возрастом ≤ 32 нед: систематизированный обзор и метаанализ / О.Д. Саугстад, Д. Аун, М. Агуар [и др.] / Неонатология: новости, мнение, обучение. — 2014. — № 3 (5). — С.21—31.
 15. Galie, N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galie, M. Hoeper, M. Humbert // Eur. Heart J. — 2009. — № 30 (20), vol. 2493. — P.537.
 16. Abman, S.H. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia / S.H. Abman // Advances Pulm. Hypertens. — 2011. — № 10 (2). — С.98—103.
 17. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце / Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева, А.А. Шокин, Е.А. Дегтярева // Неонатология: новости, мнение, обучение. — 2014. — № 2 (4). — С.38—48.
 18. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — № 168. — P.356—396.
 19. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity / B. Schmidt, R.S. Roberts, P. Davis [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P.2112—2121.
 20. Henderson-Smart, D.J. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants: Cochrane Database Syst. Rev. 2010 / D.J. Henderson-Smart, P.G. Davis; Cochrane Database Syst. Rev.// WILEY. — 2010. — CD000139.
 21. Doyle, L.W. Corticosteroids in the early postnatal period (up to the 8th day of life) to prevent of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: Cochrane Database Syst. Rev. 2014 / L.W. Doyle, R.A. Ehrenkranz, H.L. Halliday // WILEY. — 2014. — №5. — CD001146.
 22. Doyle, L.W. Later appointment (after the 7th day) of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia in premature infants: Cochrane Database Syst. Rev. 2014 / L.W. Doyle, R.A. Ehrenkranz, H.L. Halliday // WILEY. — 2014. — № 5. — CD001145.
 23. Ehrenkranz, R.A. Postnatal Hydrocortisone for Preventing or Treating bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review / R.A. Ehrenkranz, H.L. Halliday // Neonatology. — 2010. — № 98 (2). — P.111—117.
 24. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, А.Г. Антонов, О.В. Ионов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2014. — № 1 (3). — С.161—175.
 25. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial / L.W. Doyle, P.G. Davis, C.J. Morley [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P.75—83.
 26. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials / W. Onland, M. Offringa, A.P. De Jaegere, A.H. van Kaam // Pediatrics. — 2009. — № 123 (1). — P.367—377.
 27. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Е.Н. Байбаринной, Д.Н. Дегтярева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — С.198—199.
 28. Ng, G.Y.T. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants : Cochrane Database Syst. Rev. 2001 / G.Y.T. Ng, O. da Silva, A. Ohlsson // WILEY. — 2001; Cochrane Database Syst. Rev. — 2001. — № 23. — CD003214.
 29. Luca, D.De Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric critical care: a comprehensive review / D.De Luca, P. Cogo, E. Zecca [et al.] // European Respiratory Journal. — 2011. — № 37. — P.678—689.
 30. Yuksel, B. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device for wheezy premature infants in the first two years of life / B. Yuksel, A. Greenough, I. Maconachie // Arch. Dis. Child. — 1990. — № 65. — P.782—785.
 31. Wilkie, R.A. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease / R.A. Wilkie, M.H. Bryan // J. Pediatr. — 1987. — № 111 (2). — P.278—282.
 32. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин. — М.: ГЭОТАР, 2004. — С.177—190.
 33. Checchia, P.A. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis / P.A. Checchia, L. Nalysnyk, A.W. Fernandes [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 12 (5). — P.580—588.

REFERENCES

1. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010; 362: 1970–1979.
2. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics. 2010; 125: 1402–1409.
3. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012: CD000510.
4. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007: CD003063.

5. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1051-1055.
6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2013 update. *Neonatology.* 2013; 103: 353-368.
7. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG et al. Update Cochrane review: comparative analysis of the use of two modes of mechanical ventilation nasal intermittent positive (NIPPV) and continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9: CD003212.
8. Gebel V, Krebs A, Cartel H, et al. Maloinvasivnoe vvedenie surfaktanta privodit k uluchsheniiu respiratornih ishodov u nedonoshennih na samostoiatel'nom dihanii [The introduction of minimally Invasive surfactant leads to improved respiratory outcomes in premature self breath]. *Neonatologia: novosti, mnenie, obuchenie* [Neonatology: news, opinion, training]. 2015; 2 (8): 34-41.
9. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L et al. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38: 560-562.
10. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2000; 105: 295-310.
11. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003; 349: 959-967.
12. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1959-1969.
13. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1680-1682.
14. Saugstad OD, Aung D, Aguar M, et al. Optimalnie urovni frakcii kisloroda na nachalnom etape okazaniia pomoshi v rodilnom zale nedonoshennim s gestacionnim vozrastom ≤ 32 nedel: sistematizirovannii obzor I metaanaliz [The Optimal levels of the fractions of oxygen at the initial stage of care in the delivery room premature infants with gestational age ≤ 32 weeks: a systematic review and meta-analysis]. *Neonatologia: novosti, mnenie, obuchenie* [Neonatology: news, opinion training]. 2014; 3 (5): 21-31.
15. Galie N, Hoepfer M, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2493-2537.
16. Abman SH. Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Advances Pulm Hypertens.* 2011; 10 (2): 98-103.
17. Ovsyannikov DY, Zaitseva NO, Shokin AA, Degtyareva EA. Oslognenia bronholegochnoi displasii [Complications of bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and cor pulmonale]. *Neonatologia: novosti, mnenie, obuchenie.* [Neonatology: news, opinion, training]. 2014; 2 (4): 38-48.
18. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. American Thoracic Society: Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 356-396.
19. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2112-2121.
20. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD000139.
21. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Corticosteroids in the early postnatal period (up to the 8th day of life) to prevent of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD001146.
22. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Later appointment (after the 7th day) of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD001145.
23. Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal Hydrocortisone for Preventing or Treating bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 2010; 98 (2): 111-117.
24. Ovsyannikov DY, Antonov AG, Ionov OV, et al. Proect protokola po diagnostike, profilaktike I lecheniiu bronholegochnoi displazii [The Draft Protocol on diagnosis, prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. *Neonatologia: novosti, mnenie, obuchenie.* [Neonatology: news, views, training]. 2014; 1 (3): 161-175.
25. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics.* 2006; 117: 75-83.
26. Onland W, Offringa M, Jaegere AP De, van Kaam AH. Finding the Optimal Postnatal Dexamethasone Regimen for Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *Pediatrics.* 2009; 123 (1): 367-377.
27. Baibarina EN, Degtyarev DN ed. Izbrannie klinicheskie rekomendacii po neonatologii [Selected clinical guidelines in neonatology]. M.: GEOTAR-Media. 2016: 198-199.
28. Ng GYT, 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.
29. Luca D De, Cogo P, Zecca E, et al. Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric critical care: a comprehensive review. *European Respiratory Journal.* 2011; 37: 678-689.
30. Yuksel B, Greenough A, Maconachie 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: 782-785.
31. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr.* 1987; 111 (2): 278-82.
32. Volodin NN. Aktualnie problemi neonatologii [Actual problems of neonatology]. M.: GEOTAR. 2004: 177-190.
33. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12 (5): 580-588.