



УДК 616.233/.24-077-092-036-084-053.32

СНИСАРЬ В.І.¹, ОБОЛОНСЬКИЙ О.І.², СУРКОВ Д.М.², КАПУСТИНА О.Г.², ВОЛКОВ Д.Г.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Дніпропетровськ

БРОНХОЛЕНЕВА ДИСПЛАЗІЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА (частина 2)

Резюме. У статті розглянуто сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностику та лікування бронхолегеневої дисплазії. Особлива увага приділяється впливу артеріальної протоки на виникнення і тяжкість бронхолегеневої дисплазії; механізмам гемодинамічних впливів відкритої артеріальної протоки на кровотік у передній мозковій артерії, судинах малого кола кровообігу, впливу відкритої протоки на розвиток набряку легенів. Окремо розглянуті методи закриття відкритої артеріальної протоки. Відмічені переваги фармакологічного закриття протоки.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика, артеріальна протока, інгібітори циклооксигенази, недоношені новонароджені.

Ведення новонароджених із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

Існує 3 способи ведення недоношених новонароджених із відкритою артеріальною протокою (ВАП): консервативне ведення (обмеження обсягу введеної рідини й спостереження), хірургічне лікування, медикаментозне закриття за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Останнім часом консервативне ведення новонароджених із ВАП активно обговорюється медичною громадськістю. Висловлюється припущення, що існує деяка категорія зрілих новонароджених із дуже низькою масою тіла (ДНМТ) і екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), відсутністю респіраторного дистрес-синдрому (РДС), для яких функціонування ВАП не є небезпечним щодо розвитку описаних вище патологічних станів. У дослідженні Негтман зі співавт. описується спонтанне закриття артеріальної протоки (АП) у 86 % новонароджених (середній гестаційний вік (ГВ) — 28 тижнів, вага — 998 г), виписаних із стаціонару з ВАП, протягом 11 міс [54–56].

Хірургічне лікування

Доказів будь-яких переваг хірургічного методу лікування ВАП над медикаментозним дотепер немає. У 1983 році було проведено багатоцентрове

рандомізоване дослідження, що порівнює результати в новонароджених, які в перші дні життя були оперовані з приводу функціонування ВАП, і тих, які одержали лікування індометацином. Була виявлена висока частота пневмотораксу й ретинопатії недоношених у оперованих дітей. При цьому щодо інших показників відмінностей виявлено не було [57]. Робота Cassady в 1989 р. показала меншу частоту ентероколітів у групі новонароджених, яким було проведено раннє профілактичне лігування ВАП, щодо інших показників відмінностей також відзначено не було [58]. Визнається, що хірургічний спосіб корекції пов'язаний із великим числом ускладнень. У рандомізованому дослідженні Kabra (2007 р.) 426 новонароджених із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП) були розділені на 2 групи терапії — медикаментозну (316 дітей) та хірургічну (110 новонароджених). При обстеженні у віці 18 міс. було виявлено, що хірургічна корекція підвищує ризик тяжких неврологічних ускладнень (дитячий церебральний параліч, затримка розумового розвитку, сліпота, втрата слуху, що вимагає апаратної корекції), зна-

© Снисарь В.І., Оболонський О.І., Сурков Д.М., Капустіна О.Г., Волков Д.Г., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

чно підвищує ризик тяжкої ретинопатії недоношених [59].

Інше дослідження N. Chorne включало 446 новонароджених із ГВ менше 28 тижнів, які отримали профілактичне введення індометацину в перші 15 год життя, при неефективності проводилася хірургічна корекція. У результаті не було виявлено впливу проведення хірургічної корекції на збільшення ризику розвитку неврологічних ускладнень, проте було відмічено, що хірургічна корекція — незалежний фактор ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД). У дітей, які перенесли кліпування артеріальної протоки, довше відзначалася потреба в позитивному тиску при респіраторній терапії [60]. У більшості робіт, що оцінюють негативний вплив хірургічного лікування ВАП, відзначається більш тривале функціонування ВАП у групі дітей, які потребували хірургічної корекції.

На даний момент у більшості клінік хірургічна корекція ВАП, як правило, проводиться при неефективності двох курсів медикаментозної корекції ВАП або пізньому повторному відкритті артеріальної протоки. Питання про те, наскільки проведення операції захищає дитину від подальших ускладнень, характерних для функціонування ВАП, залишається спірним [61]. Відповідно до рекомендацій Російської асоціації фахівців перинатальної медицини, хірургічна корекція ГЗВАП проводиться тільки новонародженим, залежним від штучної вентиляції легенів (ШВЛ), при неефективності двох курсів медикаментозної терапії інгібіторами циклооксигенази (ЦОГ), за наявності протипоказань для їх застосування, при віці немовляти понад 7 днів [62].

Медикаментозна терапія ГЗВАП

Порівнянню різних стратегій медикаментозної терапії ГЗВАП присвячена велика кількість досліджень. Однак дотепер 3 основних питання: «Чим лікувати?», «Коли починати лікування?», «Коли кліпувати протоку?» — залишаються не вирішеними. Найбільш повна порівняльна характеристика цих досліджень подана в роботі D.V. Knight [63]. Як інгібітори ЦОГ використовуються індометацин і ібупрофен. Обидва препарати однаково ефективні щодо закриття АП та потенційно небезпечні своїми побічними ефектами, включають олігурію, гіпонатріємію, шлунково-кишкові кровотечі, транзиторне зниження кровотоку в нирках, головному мозку, мезентеріальних судинах. Описані вище побічні ефекти спочатку були вивчені при застосуванні індометацину. Використання ібупрофену для закриття АП було розроблене як альтернатива застосуванню індометацину. Ібупрофен значно менше впливає на нирковий, мезентеріальний та мозковий кровотік [64, 65]. У порівняльне дослідження Van Overmeire були включені 142 новонароджені (ГВ 24–32 тижні) з РДС і ГЗВАП. Діти були рандомізовані у 2 групи, одержували або індометацин, або ібупрофен. Обидва препарати були однаково ефективними в закритті ВАП, була відсутня різниця

в частоті необхідності проведення повторного курсу терапії, хірургічної корекції. Відзначено менша частота олігурії в новонароджених, які отримували ібупрофен [66]. Метааналіз 16 досліджень (876 дітей з ДНМТ, які отримували ібупрофен або індометацин для лікування ВАП) показав відсутність вірогідної різниці в частоті неефективності лікування, потреби в хірургічній корекції та смертності. Також не було виявлено вірогідної різниці в погіршенні результатів — БЛД, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) тяжкого ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), некротичний ентероколіт (НЕК), перфорації кишечника, ретинопатії недоношених [66].

У 6 дослідженнях (336 дітей) був відзначений вірогідно нижчий рівень креатиніну крові, а в 3 дослідженнях (358 дітей) — вірогідно менша частота олігурії в новонароджених, які отримували ібупрофен [67].

Висока вартість внутрішньовенної форми ібупрофену порівняно з індометацином, недоступність цього препарату в ряді країн призвели до того, що стали проводитися дослідження ефективності та безпеки застосування ібупрофену всередину. На даний момент є 7 невеликих рандомізованих досліджень, присвячених цій проблемі (загальне число включених у дослідження дітей — 208), що підтверджують ефективність препарату в закритті ВАП [68]. Однак є кілька повідомлень про серйозні ускладнення, пов'язані з призначенням ібупрофену перорально, — розвиток гострої ниркової недостатності [69] і перфорації кишечника [70], що не дозволяє рутинно рекомендувати цей спосіб терапії ВАП. Одним із найбільш дискусійних питань у веденні дітей із ВАП залишається час початку лікування нестероїдними протизапальними препаратами.

Існує 3 основні стратегії — профілактичне введення препарату, початок лікування після появи клінічної симптоматики (симптоматичне) і лікування до появи клінічних симптомів, засноване на діагностиці ознак гемодинамічної значущості ВАП при доплероехокардіографії (пресимптоматичне). Одразу слід зазначити, що жоден підхід не демонструє переваг перед іншими відносно поліпшення результатів [62]. У 2009 р. опубліковано мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, присвячене профілактичному введенню ібупрофену. У дослідження були включені 136 новонароджених із ГВ 23–30 тижнів, що спостерігалися дослідниками до постконцептуального віку 36 тижнів. У результаті були доведені ефективність і безпека (функція печінки та нирок) застосування ібупрофену щодо закриття ВАП, однак відмічено відсутність різниці в результатах, включаючи летальність, ВШК, НЕК, БЛД, ретинопатію недоношених. Відзначено тенденцію до зниження частоти ПВЛ у групі ібупрофену [53]. Як було сказано вище, порівняння стратегій симптоматичного і пресимптоматичного лікування не виявило значних переваг будь-якого з методів. У дослідженні van Overmeire et al. порівнювались лікувальне вве-

дення індометацину на 3-й і 7-й день. У групі 3-го дня відзначалася вірогідно більша кількість побічних ефектів, пов'язаних із введенням індометацину, за відсутності різниці щодо респіраторних наслідків і летальності [70]. При проведенні метааналізу було відзначено, що при ранньому введенні індометацину рідше потрібне наступне закриття ВАП, але відсутня різниця в результатах, включаючи розвиток БЛД і летальність [47].

Рекомендації з ведення недоношених дітей із ВАП у різних країнах і клініках значно відрізняються. Цікавим з погляду перспектив є варіант ведення дітей із ВАП, рекомендований у роботі австралійського дослідника N. Evans. У протоколі Department of Neonatal Medicine Royal Prince Alfred Hospital передбачене призначення нестероїдних протизапальних препаратів на підставі динамічного спостереження за діаметром ВАП. Усім дітям із групи ризику (РДС або відсутність антенатальної профілактики РДС) проводиться ехокардіографічне дослідження у віці 3–6 год життя. Якщо діаметр протоки більше медіани — 2,0 мм у віці 3 год, дитина отримує перше введення препарату [47]. На жаль, у сучасних умовах за відсутності можливості оперативного проведення ехокардіографії в новонароджених у перші години життя в більшості клінік така тактика поки неприйнятна.

Відповідно до рекомендацій Російської асоціації фахівців перинатальної медицини ехокардіографія проводиться всім новонародженим із групи ризику ($ГВ \leq 30$ тижнів, у разі якщо їм проводиться ШВЛ, вони отримували сурфактант і/або у них розвинувся легеневий крововилив до 48 год життя). При виявленні ознак ГЗВАП у віці до 7 діб і за відсутності протипоказань вводиться ібупрофен з інтервалом 24 год: 10 мг/кг — 5 мг/кг — 5 мг/кг [62]. Міжнародний досвід застосування препаратів для лікування ВАП, накопичений протягом 30 років, у майбутньому дозволить значно поліпшити результати в новонароджених із ДНМТ і ЕНМТ.

Кофеїн

Метилксантини традиційно широко застосовуються для лікування апное недоношених. Завдяки широкому терапевтичному діапазону й тривалому періоду напіввиведення кофеїну віддають перевагу серед метилксантинів. У великому мультицентровому рандомізованому контрольованому дослідженні CAP (Caffeine for apnea of prematurity — Кофеїн при апное недоношених) показаний кращий віддалений неврологічний результат у екстремально недоношених дітей, які отримували кофеїну цитрат, порівняно з групою дітей, які отримували плацебо [71]. Більше того, у дітей, які вижили, рідше розвивалася БЛД [72]. Єдиним значущим гострим побічним ефектом при лікуванні кофеїном було тимчасове уповільнення процесу збільшення ваги. Зниження ризику розвитку БЛД, ймовірно, пов'язане з укороченням періоду інвазивної механічної вентиляції, більшою частотою спонтанного закриття ВАП,

діуретичним і протизапальним ефектами кофеїну. Однак протокол рандомізації дослідження фактично виключав дітей, які потребували тривалої інвазивної механічної вентиляції, тобто групу найбільшого ризику розвитку БЛД [46]. Таким чином, дане дослідження не передбачає загальної рекомендації щодо раннього застосування кофеїну в усіх екстремально недоношених дітей, але чітко демонструє, що раннє використання кофеїну для запобігання апное недоношених покращує респіраторний і неврологічний результат.

Антиоксиданти

Активізація макрофагів і нейтрофілів в альвеолах і кисень призводять до накопичення вільних радикалів кисню в легенях екстремально недоношених дітей [45]. У трахеобронхіальній рідині виявляється вільне залізо, в основному у формі Fe^{2+} , що підсилює продукцію гідроксильних радикалів шляхом реакції Фентона [24, 72]. Незрілі механізми антиоксидантного захисту (див. Патогенез, ч. 1) підвищують ризик оксидативного ураження. У багатьох клінічних дослідженнях вивчався профілактичний щодо БЛД ефект вітаміну Е. Систематичний огляд цих досліджень не виявив значного впливу вітаміну Е на респіраторний результат у недоношених дітей [73]. N-ацетилцистеїн є попередником глутатіону, найбільш важливого неферментного антиоксиданту. У мультицентровому рандомізованому контрольованому дослідженні не виявлено ні зменшення частоти БЛД або смерті, ні поліпшення легеневої функції при ранньому парентеральному призначенні N-ацетилцистеїну новонародженим з ЕНМТ [74, 75].

Єдине мультицентрове рандомізоване дослідження інтратрахеального введення рекомбінантної людської супероксиддисмутази на першому місяці життя не виявило переваг відносно частоти БЛД і смерті для новонароджених із масою при народженні < 1200 г [76]. Проте при огляді 62,5 % дітей із початкової групи у віці 1 рік було виявлено, що значно більше дітей із групи плацебо потребували призначення бронходилататорів або кортикостероїдів, госпіталізації або зверталися у відділення невідкладної допомоги у зв'язку з дихальними порушеннями [76]. Таким чином, антиоксидантна терапія, можливо, пом'якшує віддалені прояви легневих проблем, що має бути підтверджено добре продуманими дослідженнями.

Вітамін А

Вітамін А відіграє важливу роль у розвитку легень і підтримує процеси відновлення пошкодженого епітелію органів дихання [77]. Показано зв'язок низьких концентрацій вітаміну А із розвитком БЛД [78]. У дослідженні, що охоплює понад 800 новонароджених з ЕНМТ, Tyson і співавт. показали, що повторні внутрішньом'язові введення високих доз вітаміну А в перші 4 тижні життя значно знижували комбіновану частоту БЛД або смерті (55 проти 62 %, відносний ризик 0,89, 95%-вий довірчий інтервал

0,80–0,99) [79]. Чотирнадцять дітей повинні бути проліковані для запобігання одному випадку БЛД або смерті. У рандомізованому дослідженні не було показано ефективності ентерально призначених високих доз вітаміну А для запобігання БЛД [80]. Систематичний метааналіз 9 досліджень, включаючи 2 вищезазначені, дозволив зробити висновок, що призначення вітаміну А знижує ризик розвитку легкої, середньотяжкої і тяжкої БЛД у тих дітей, які вижили, або настання смерті [81]. Неминучі ризики внутрішньом'язових ін'єкцій в екстремально недоношених дітей і відсутність впливу на віддалені легеневі результати після виписки зі стаціонару [82] — причини того, що лише незначна кількість відділень інтенсивної терапії новонароджених практикують рутинні внутрішньом'язові введення високих доз вітаміну А [83].

Інгаляції оксиду азоту

Інгаляційний оксид азоту (iNO) — сильний вазодилатор, здатний поліпшити оксигенацію й зменшити необхідність в екстракорпоральній мембранній оксигенації в новонароджених із дихальною недостатністю на тлі персистуючої легеневої гіпертензії [84]. *In vitro* та в дослідженнях на тваринах iNO поліпшував васкуляризацію й альвеоляризацію і зменшував запалення й оксидативний стрес [85].

Ці експериментальні дані стали основою для ряду проведених в останні роки рандомізованих контрольованих досліджень впливу iNO на смертність і захворюваність недоношених дітей [86–96]. Дизайн досліджень розрізнявся значною мірою, що ускладнює порівняння отриманих результатів. На підставі даних 14 досліджень за участю 3300 пацієнтів була створена база даних для індивідуалізованого метааналізу, результати якого були нещодавно опубліковані [95]. Цей систематичний огляд ясно демонструє, що iNO не знижує ризик розвитку БЛД або смерті в недоношених дітей. Відповідно до результатів метааналізу, більш високі стартові дози, можливо, мають позитивний ефект, що повинно бути підтверджений поточними дослідженнями [95]. Рутинне використання iNO для запобігання БЛД поза цими дослідженнями не обґрунтоване.

Кортикостероїди

Системні кортикостероїди покращують функцію легенів в екстремально недоношених дітей з БЛД, що вже виникла або розвивається, шляхом пригнічення запальної відповіді в легенях і зменшення судинної проникності [96, 97]. Дексаметазон — препарат, що використовується в більшості рандомізованих контрольованих досліджень ефективності системних кортикостероїдів для запобігання БЛД. Хоча дизайн цих досліджень значно різниться, їх результати були проаналізовані та підсумовані у 2 нещодавніх метааналізах, з розмежуванням раннього призначення кортикостероїдів — у перший тиждень життя і більш пізнього лікування — після 7-го дня життя [98, 99].

Раннє призначення системних кортикостероїдів для профілактики БЛД невиправдане у зв'язку з серйозними короткостроковими й віддаленими побічними ефектами [98]. Раннє введення системного дексаметазону в перший тиждень життя прискорює екстубацію, знижує ризик БЛД у тих дітей, які вижили, але не знижує смертність. Значно збільшується ризик несприятливого неврологічного результату, а головне, дитячого церебрального паралічу. Тяжкі короткострокові ускладнення системно призначеного дексаметазону включають гостру шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію, гіперглікемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, зниження темпів росту, артеріальну гіпертензію. Таким чином, ризик раннього призначення дексаметазону перевищує переваги [98]. Існують дані, що про ранньому призначенні гідрокортизону спостерігається підвищення ризику шлунково-кишкової перфорації при одночасному застосуванні з індометацином для закриття ВАП за відсутності значущих переваг відносно віддалених респіраторних наслідків [98, 100].

Системне призначення дексаметазону після першого тижня життя значно знижує ризик БЛД і неонатальної смертності (до 28 днів життя), але не смертності в більш пізні вікові періоди [99]. Дексаметазон прискорює екстубацію й знижує частоту необхідності кисневої терапії в домашніх умовах. Підвищується ризик короткострокових побічних ефектів — гіперглікемії та артеріальної гіпертензії. Більше того, діти, яким у віці старше одного тижня вводився системний дексаметазон, частіше страждають від тяжких форм ретинопатії. Разом з тим ризик сліпоти, пов'язаної з ретинопатією, не збільшується. Є лише тенденція до виявлення віддаленого неврологічного дефіциту, у тому числі ДЦП [99]. На підставі існуючих даних не видається можливим зробити певні висновки щодо ефективності пізнього призначення системних кортикостероїдів для профілактики й лікування БЛД [101].

Вплив інгаляційних кортикостероїдів на функцію легенів недоношених дітей з БЛД варіабельний, його важко передбачити [102]. Інгаляції кортикостероїдів у перші два тижні життя асоційовані з тенденцією до зменшення частоти застосування системних кортикостероїдів, але перевагу їх щодо БЛД не доведено [103]. У європейському мультицентровому дослідженні, що триває на даний час, вивчається можливість зменшення ризику розвитку БЛД при тривалому використанні інгаляційних кортикостероїдів [104].

Киснева терапія

Адекватна оксигенація недоношених дітей із загрозою розвитку або наявною БЛД повинна забезпечувати нормальний розвиток легенів і запобігати розвитку легеневої гіпертензії. З іншого боку, кисень пошкоджує тканини за допомогою високореактивних радикалів, а перекисне окислення ліпідів мембран посилює пошкодження легенів. Незріла внутрішньоклітинна антиоксидантна система не в

зможі адекватно протистояти впливу відносної гіпероксії на такі органи, як легені [105]. Екстремально недоношені новонароджені, у яких підтримуються низькі рівні сатурації, мають кращі легеневі результати [106]. У нещодавньому великому рандомізованому контрольованому дослідженні в дітей, які народилися в строк 25–28 тижнів гестації і вижили, SpO_2 у яких підтримувалася в межах 85–89 % з першого дня життя, відзначене значне зниження ризику розвитку тяжкої й середньотяжкої БЛД порівняно з групою дітей із цільовою SpO_2 91–95 % [107]. Однак смертність у групі з більш низькою цільовою SpO_2 виявилася значно вищою, що було підтверджено й в іншому великому дослідженні [108]. На даний час вважається, що діти з екстремально малим ГВ недостатньо толерантні до використання цільового рівня $SpO_2 < 90$ %. Однак слід максимально уникати гіпероксії [109].

Уреаплазма й макроліди

У перші тижні життя дихальні шляхи багатьох екстремально недоношених новонароджених колонізовані *Ureaplasma urealyticum* або *parvum*, слабовірулентними патогенами материнських родових шляхів, які, однак, можуть стати причиною вираженого запального процесу в легенях [110]. Зв'язок між *Ureaplasma urealyticum* і БЛД у цій групі пацієнтів очевидний, проте аналіз даних різних досліджень не дозволяє однозначно встановити причинно-значиму роль цього патогену в розвитку БЛД [111]. У двох невеликих рандомізованих контрольованих дослідженнях не виявлено профілактичного ефекту еритроміцину щодо розвитку середньотяжкої й тяжкої БЛД [112, 113]. Це, можливо, пояснюється недостатньою чутливістю *Ureaplasma* до еритроміцину *in vivo*, а також малим об'ємом вибірки у вказаних дослідженнях [114]. *In vitro* активність азитроміцину щодо *Ureaplasma* вища порівняно з еритроміцином [115]. Більше того, цей препарат має пряму протизапальну дію, що було показано при вивченні секрету дихальних шляхів недоношених дітей [116]. Проте в нещодавно опублікованому дослідженні, у якому 220 новонароджених із масою при народженні < 1250 г, які перебували на ШВЛ, були в перші 3 дні життя рандомізовані в групи 6-тижневого курсу азитроміцину або плацебо, не виявлено позитивного ефекту щодо комбінованого результату БЛД/смерть або частоти БЛД у тих дітей, які вижили [117]. Тільки в третині учасників дослідження дихальні шляхи були колонізовані *Ureaplasma* spp. (за результатами ПЛР), що може пояснювати низьку ефективність лікування. Викликана *Ureaplasma* легенева запальна відповідь зазвичай запускається й персистує вже внутрішньоутробно, бо відсутність превентивного ефекту макролідів може пояснюватися просто надто пізнім початком лікування.

Діуретики

Мета терапії діуретиками — зменшення легеневого набряку. Показано, що фуросемід та хлортіазид

у вигляді монотерапії або в поєднанні зі спіронолактоном тимчасово покращують легеневу функцію в дітей із БЛД. Віддалений результат у вигляді запобігання БЛД або її лікування поки не доведений [118, 119]. Діуретична терапія може призводити до значного електролітного дисбалансу, фуросемід збільшує ризик гіперкальціурії й нефрокальцинозу [118]. Враховуючи можливі побічні ефекти й відсутність доказів позитивного ефекту щодо БЛД, рішення про використання діуретиків для лікування хронічної хвороби легенів в екстремально недоношених новонароджених може ґрунтуватися лише на відповідальності, яку взяли на себе батьки.

Бронходилататори

У ранній стадії БЛД бронходилататори не відіграють ніякої ролі. У пацієнтів з розвинутою БЛД і бронхіальною обструкцією з різними результатами використовувалися різні бронходилататори [119]. У деяких пацієнтів спостерігалось тимчасове зниження опору дихальних шляхів і поліпшення легеневої функції; в інших відзначалося, навпаки, посилення симптомів дихальної недостатності [119].

Як і у випадку з діуретиками, рішення про терапію недоношеної дитини бронходилататорами приймається на підставі відповідальності батьків.

Стратегії вентиляції, спрямовані на запобігання БЛД

Дослідження, проведене в досурфактантну еру, продемонструвало більш низьку частоту БЛД при використанні терапевтичних режимів, що включають дуже обмежені показання для інвазивної механічної вентиляції й раннє застосування біназальної СРАР-терапії, для респіраторної підтримки глибоко недоношених дітей [120]. У двох недавніх мультицентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях було доведено, що первинна дихальна підтримка в пологовому залі новонароджених з ГВ < 28 тижнів за допомогою СРАР є більш безпечною альтернативою інтубації і інвазивній механічній вентиляції [121, 122]. Разом з тим не було продемонстровано позитивного ефекту такого підходу щодо БЛД. Більше того, високий стартовий тиск при проведенні СРАР-терапії (8 см вод.ст.) значимо збільшував ризик пневмотораксу. Рання інтубація для введення сурфактанта з подальшою ранньою екстубацією — так звана InSurE (страхувальна) методика — значимо знижує частоту легкої БЛД і пневмотораксу порівняно з селективною інтубацією при розвинутому синдромі дихальних розладів (СДР) [123].

InSurE (Intubation — Surfactant — Extubation) припускає інтубацію — введення сурфактанту — нетривалу штучну вентиляцію легенів і подальшу екстубацію трахеї в перші 15–20 хвилин після народження. Даний метод застосовується в багатьох пологових будинках і неонатальних клініках і дозволяє знизити кількість днів респіраторної терапії, зменшити баро- і волюмотравму в недоношених із СДР. InSurE припускає інвазивне втручання, пов'язане

з інтубацією трахеї [124, 125]. MIST (мінімально інвазивна сурфактантна терапія) є логічним розвитком InSurE в напрямку найбільш індивідуалізованого підходу до вибору тактики надання допомоги в пологовому залі недоношеним новонародженим із дихальними розладами. Відразу після народження недоношеної дитині 2 хвилини проводиться неінвазивна вентиляція NeoPuFF через лицьову маску, при необхідності дитина переводиться на CPAP-терапію [126]. На фоні проведення назально-фарингеального CPAP під пряму ларингоскопією за допомогою пінцета Magill в трахею вводиться тонкий шлунковий зонд або судинний катетер 16G, через який проводиться ендотрахеальне болюсне введення сурфактанта. Потім зонд або катетер витягується і продовжується CPAP-терапія [127, 128]. У випадку наростання дихальних розладів, незважаючи на nCPAP, і при неможливості швидкого й безпечно введення сурфактанта в трахею через голосову щілину можлива трансформація в MIST з інтубацією: назофарингеальна трубка, через яку проводилося nCPAP, просувається глибше, і нею ж виконується інтубація трахеї. Сурфактант вводиться ендотрахеально (100–200 мг/кг) через укорочений шлунковий зонд, заведений в ендотрахеальну трубку. Подібна тактика дозволяє зменшити кількість інтубацій і запобігти використанню без необхідності сурфактанта у недоношених новонароджених із мінімальними дихальними розладами [129]. При цьому стирається межа між профілактичним і лікувальним введенням сурфактанта, оскільки останнє ґрунтується не на формалізованих показаннях (насамперед, гестаційний вік), а на клінічній оцінці ступеня тяжкості дихальних розладів у кожної конкретної дитини. У німецькому мультицентровому дослідженні було показано, що ця процедура зменшує необхідність в інвазивній механічній вентиляції, але не частоту БЛД.

Протягом останніх років намітилися стійкі тенденції при проведенні штучної вентиляції легенів у новонароджених:

1. Практично повна відмова від нетригерованої вентиляції з максимальним акцентом на збереженні спонтанного дихання пацієнта.

2. Особлива увага приділяється запобіганню пошкодженню легенів через нераціональний вибір параметрів ШВЛ.

3. Тимчасова відмова від прагнення до нормалізації газообміну та інших показників гомеостазу на користь так званих стрес-норм (пермісивна гіперкапінія та ін.) [130, 132].

4. Застосування неінвазивної вентиляції замість традиційної CPAP-терапії [130–132].

Раннє застосування неінвазивної вентиляції у немовлят вагою ≤ 1250 г сприяє зниженню смертності та частоти БЛД (43 vs 67 %) [131].

Стратегії неінвазивної вентиляції з використанням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) і переміжна назальна вентиляція з пози-

тивним тиском (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, NIPPV) дозволяють істотно знизити частоту ускладнень респіраторної терапії в дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні [130, 132]. Синхронізована переміжна назальна вентиляція (Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation, SNIPPV) являє собою методику неінвазивної дихальної підтримки, коли CPAP комбінується з періодичними тригерованими апаратними вдихами. Спочатку SNIPPV застосовувалася як метод лікування апное недоношених.

Використання SNIPPV знижує кількість реінтубацій порівняно з високопоточною назальною респіраторною підтримкою з позитивним тиском в дихальних шляхах (Hi-Flow CPAP) [130].

Біназальна інтермітуюча вентиляція з позитивним тиском (nIPPV) є надійною альтернативою nCPAP і запобігає ендотрахеальній інтубації в недоношених дітей. Однак відсутні рандомізовані дослідження, що порівнюють nIPPV і nCPAP, у яких БЛД була б первинним результатом [132].

У недавньому систематичному огляді показано, що запобігання значним коливанням залишкового об'єму за допомогою об'єм-контролюючих методів має переваги над вентиляцією з обмеженням включно за тиском щодо розвитку БЛД і смерті [133]. Пермісивна гіперкапінія, тобто допущення супрафізіологічного парціального тиску вуглекислого газу, теоретично повинна мати подібний ефект. Проте ефективність такого підходу до запобігання БЛД ще не доведена [134, 135]. Встановлено, що високочастотна осциляторна вентиляція не має ніяких переваг над сучасними стратегіями конвенційної механічної вентиляції [136].

Висновки

Запобігання та лікування БЛД — найбільш складне завдання сучасної неонатології. БЛД — це мультифакторне захворювання, тому для зменшення її частоти й тяжкості необхідні мультимодальні підходи [137]. Застосування антенатальних стероїдів, профілактичне або раннє введення сурфактанта, закриття гемодинамічнозначущої ВАП, обережне використання кисню, рестриктивна інфузійна терапія (обмежена за обсягом), раннє призначення кофеїну для профілактики і лікування апное, інгаляцій бронходилататорів і кортикостероїдів — можливі методи зниження ризику розвитку БЛД в екстремально недоношених новонароджених. Застосування системних кортикостероїдів небажане у зв'язку з їх серйозними побічними ефектами. Залишається відкритим питання про вплив термінів закриття ВАП на ступінь тяжкості БЛД, рекомендовані строки і схеми фармакологічного закриття ВАП, тривалість курсу, чіткі термінові й клінічні показання для кліпування ВАП. З точки зору респіраторної підтримки мають перевагу підходи, спрямовані на мінімізацію інвазивної вентиляції або, у разі її необхідності, зменшення волюмотравми, впровадження в широку практику синхронізованої неінвазивної

вентиляції (SNIPPV) замість традиційної СРАР-терапії.

Список літератури

54. Bose C.L., Laughon M.M. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2007. — 92(6). — 498-502.
55. Herrman K. et al. Spontaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants Following Discharge from the Neonatal Unit // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* doi: 10.1136. Abstract.
56. Gersony W.M., Peckham G.J., Ellison R.C. et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: the results of a national collaborative trial // *J. Pediatr.* — 1983. — 102. — 895-906.
57. Cassady G., Crouse D.T., Kirklin J.W. et al. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — 320. — 1511-6.
58. Kabra N.S., Schmidt B., Roberts R.S., Doyle L.W., Papile L. et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms // *J. Pediatr.* — 2007. — 150(3). — 229-34.
59. Chorne N., Leonard C., Piecuch R., Clyman R.I. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity // *Pediatrics.* — 2007. — 119. — 1165-71.
60. Mosca F., Bray M., Lattanzio M. et al. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus // *J. Pediatr.* — 1997. — 131. — 549-54.
61. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants // *Arch. Dis. Child.* — 2000. — 82. — 188-94.
62. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведення недоношених дітей з гемодинамічно значимим функціонуючим артеріальним протоком. — М., 2009. — 34 с.
63. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials // *Semin. Neonatol.* — 2001. — 6. — 63-73.
64. Pezzati M., Vangi V., Biagiotti R. et al. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus // *J. Pediatr.* — 1999. — 135. — 733-78.
65. Van Overmeire B., Smets K., Lecoutere D. et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 43. — 674-81.
66. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Issue 1(1): CD003481.
67. Aly H., Lotfy W., Badrawi N., Ghawas M. et al. Oral Ibuprofen and Ductus Arteriosus in Premature Infants: A Randomized Pilot Study. Chotigeat U., Jirapapa K., Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in premature infants // *J. Med. Assoc. Thailand.* — 2003. — 86. — 563-9.
68. Erdeve O., Sarici U., Sari E., Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — 23. — 1565-7.
69. Tatli M.M., Kumral A., Duman N. et al. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very low birth weight infants // *Acta Paediatr.* — 2004. — 93. — 999-1001.
70. Van Overmeire B., Van de Broek H., Van Laer P. et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* — 2001. — 138. — 205-11.
71. Schmidt B., Roberts R.S., Davis P., Doyle L.W., Barrington K.J., Ohlsson A., Solimano A., Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2112-2121.
72. Urlichs F., Speer C.P. Neutrophil function in preterm and term infants // *Neoreviews.* — 2004. — Vol. 10. — P. e417-e429.
73. Brion L.P., Bell E.F., Raghuvveer T.S. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD003665.
74. Sandberg K., Fellman V., Stigson L., Thiringer K., Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants // *Biol. Neonate.* — 2004. — Vol. 86. — P. 275-279.
75. Ahola T., Lapatto R., Raivio K.O., Selander B., Stigson L., Jonsson B., Jonsbo F., Esberg G., Stovring S., Kjartansson S., Stiris T., Lossius K., Virkola K., Fellman V. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: A randomized controlled trial // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 713-719.
76. Davis J.M., Parad R.B., Michele T., Allred E., Price A., Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 469-476.
77. Shenai J.P. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: Rationale and evidence // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1369-1374.
78. Spears K., Cheney C., Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants // *The American journal of clinical nutrition.* — 2004. — Vol. 80. — P. 1589-1594.
79. Tyson J.E., Wright L.L., Oh W., Kennedy K.A., Mele L., Ehrenkranz R.A., Stoll B.J., Lemons J.A., Stevenson D.K., Bauer C.R., Korones S.B., Fanaroff A.A. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National institute of child health and human development neonatal research network // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1962-1968.
80. Wardle S.P., Hughes A., Chen S., Shaw N.J. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2001. — Vol. 84. — P. F9-F13.
81. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin a supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth-weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011: CD000501.
82. Ambalavanan N., Tyson J.E., Kennedy K.A., Hansen N.I., Vohr B.R., Wright L.L., Carlo W.A. and National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research N. Vitamin a supplementation for extremely low birth weight infants: Outcome at 18 to 22 months // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. e249-254.
83. Ambalavanan N., Kennedy K., Tyson J., Carlo W. A. Survey of vitamin A supplementation for extremely-low-birthweight infants: Is clinical practice consistent with the evidence? // *J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 145. — P. 304-307.
84. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group: Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 597-604.
85. Kinsella J.P., Abman S.H. Inhaled nitric oxide in the premature newborn // *J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 151. — P. 10-15.
86. Kinsella J.P., Cutter G.R., Walsh W.F., Gerstmann D.R., Bose C.L., Hart C., Sekar K.C., Auten R.L., Bhutani V.K., Gerdes J.S., George T.N., Southgate W.M., Carriedo H., Couser R.J., Mammel M.C., Hall D.C., Pappagallo M., Sardesai S., Strain J.D., Baier M., Abman S.H. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 354-364.
87. Kinsella J.P., Walsh W.F., Bose C.L., Gerstmann D.R., Labella J.J., Sardesai S., Walsh-Sukys M.C., McCaffrey M.J., Cornfield D.N., Bhutani V.K., Cutter G.R., Baier M., Abman S.H. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1061-1065.
88. Schreiber M.D., Gin-Mestan K., Marks J.D., Huo D., Lee G., Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2099-2107.
89. Van Meurs K.P., Wright L.L., Ehrenkranz R.A., Lemons J.A., Ball M.B., Poole W.K., Perritt R., Higgins R.D., Oh W., Hudak M.L., Laptook A.R., Shankaran S., Finer N.N., Carlo W.A., Kennedy K.A.,

- Fridriksson J.H., Steinhorn R.H., Sokol G.M., Konduri G.G., Aschner J.L., Stoll B.J., D'Angio C.T., Stevenson D.K. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 13-22.
90. Ballard R.A., Truog W.E., Cnaan A., Martin R.J., Ballard P.L., Merrill J.D., Walsh M.C., Durand D.J., Mayoock D.E., Eichenwald E.C., Null D.R., Hudak M.L., Puri A.R., Golombek S.G., Courtney S.E., Stewart D.L., Welty S.E., Phibbs R.H., Hibbs A.M., Luan X., Wadlinger S.R., Asselin J.M., Coburn C.E. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 343-353.
91. Hascoet J.M., Fresson J., Claris O., Hamon I., Lombet J., Liska A., Cantagrel S., Al Hosri J., Thiriez G., Valdes V. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 146. — P. 318-323.
92. Subhedar N.V., Ryan S.W., Shaw N.J. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — Vol. 77. — P. F185-190.
93. Dani C., Bertini G., Pezzati M., Filippi L., Cecchi A., Rubaltelli F.F. Inhaled nitric oxide in very preterm infants with severe respiratory distress syndrome // *Acta Paediatr.* — 2006. — Vol. 95. — P. 1116-1123.
94. Mercier J.C., Hummler H., Durrmeyer X., Sanchez-Luna M., Carnielli V., Field D., Greenough A., Van Overmeire B., Jonsson B., Hallman M., Baldassarre J. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (euno): A randomised controlled trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 346-354.
95. Askie L.M., Ballard R.A., Cutter G.R., Dani C., Elbourne D., Field D., Hascoet J.M., Hibbs A.M., Kinsella J.P., Mercier J.C., Rich W., Schreiber M.D., Wongsiridej P.S., Subhedar N.V., Van Meurs K.P., Voysey M., Barrington K., Ehrenkranz R.A., Finer N.N. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An individual-patient data meta-analysis of randomized trials // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 128. — P. 729-739.
96. Groneck P., Reuss D., Goetze-Speer B., Speer C.P. Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 122. — P. 938-944.
97. Gladstone I.M., Ehrenkranz R.A., Jacobs H.C. Pulmonary function tests and fluid balance in neonates with chronic lung disease during dexamethasone treatment // *Pediatrics.* — 1989. — Vol. 84. — P. 1072-1076.
98. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009: CD001146.
99. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W.: Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009: CD001145.
100. Watterberg K.L., Gerdes J.S., Cole C.H., Aucott S.W., Thilo E.H., Mammel M.C., Couser R.J., Garland J.S., Rozycki H.J., Leach C.L., Backstrom C., Shaffer M.L. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1649-1657.
101. Doyle L.W., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review // *Neonatology.* — 2010. — Vol. 98. — P. 111-117.
102. Pantalitschka T., Poets C.F. Inhaled drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 703-708.
103. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., Shah V.S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007: CD002057.
104. Bassler D., Halliday H.L., Plavka R., Hallman M., Shinwell E.S., Jarreau P.H., Carnielli V., van den Anker J., Schwab M., Poets C.F. The neonatal European study of inhaled steroids (neurosis): An eu-funded international randomised controlled trial in preterm infants // *Neonatology.* — 2010. — Vol. 97. — P. 52-55.
105. Saugstad O.D. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia // *J. Perinat. Med.* — 2010. — Vol. 38. — P. 571-577.
106. Saugstad O.D., Aune D. In search of the optimal oxygen saturation for extremely low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis // *Neonatology.* — 2011. — Vol. 100. — P. 1-8.
107. Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C., Rich W., Gantz M.G., Laptook A.R., Yoder B.A., Faix R.G., Das A., Poole W.K., Schibler K., Newman N.S., Ambalavanan N., Frantz I.D., 3rd, Piazza A.J., Sanchez P.J., Morris B.H., Laroia N., Phelps D.L., Poindexter B.B., Cotten C.M., Van Meurs K.P., Duara S., Narendran V., Sood B.G., O'Shea T.M., Bell E.F., Ehrenkranz R.A., Watterberg K.L., Higgins R.D. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1959-1969.
108. 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. — Vol. 364. — P. 1680-1682.
109. Saugstad O.D., Speer C.P., Halliday H.L. Oxygen saturation in immature babies: Revisited with updated recommendations // *Neonatology.* — 2011. — Vol. 100. — P. 217-218.
110. Groneck P., Goetze-Speer B., Speer C. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonization of the airways at birth // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1996. — Vol. 74. — P. F51-55.
111. Schelonka R.L., Katz B., Waites K.B., Benjamin D.K., Jr. Critical appraisal of the role of ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — Vol. 24. — P. 1033-1039.
112. Jonsson B., Rylander M., Faxelius G. Ureaplasma urealyticum, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates // *Acta Paediatr.* — 1998. — Vol. 87. — P. 1079-1084.
113. Lyon A.J., McColm J., Middlemist L., Fergusson S., McIntosh N., Ross P.W. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1998. — Vol. 78. — P. F10-14.
114. Baier R.J., Loggins J., Kruger T. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with *Ureaplasma urealyticum* in very low birth weight infants // *MC Pediatrics.* — 2003. — Vol. 3. — P. 10.
115. Matlow A., Th'ng C., Kovach D., Quinn P., Dunn M., Wang E. Susceptibilities of neonatal respiratory isolates of *Ureaplasma urealyticum* to antimicrobial agents // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 1290-1292.
116. Aghai Z.H., Kode A., Saslow J.G., Nakhla T., Farhath S., Stahl G.E., Eydelman R., Strande L., Leone P., Rahman I. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa b and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants // *Pediatr. Res.* — 2007. — Vol. 62. — P. 483-488.
117. Ballard H.O., Shook L.A., Bernard P., Anstead M.I., Kuhn R., Whitehead V., Grider D., Crawford T.N., Hayes D. Jr. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Pediatr. Pulmonol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 111-118.
118. Stewart A., Brion L.P. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011: CD001453.
119. Stewart A., Brion L.P., Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011: CD001817.
120. Ng G.Y., Da S., Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001: CD003214.
121. Avery M., Tooley W., Keller J., Hurd S., Bryan M., Cotton R., Epstein M., Fitzhardinge P., Hansen C., Hansen T. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers // *Pediatrics.* — 1987. — Vol. 79. — P. 26-30.
122. Morley C.J., Davis P.G., Doyle L.W., Brion L.P., Hascoet J.M., Carlin J.B. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 700-708.
123. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C., Rich W., Gantz M.G., Laptook A.R., Yoder B.A., Faix R.G., Das A., Poole W.K., Donovan E.F., Newman N.S., Ambalavanan N., Frantz I.D., 3rd, Buchter S., Sanchez P.J., Kennedy K.A., Laroia N., Poindexter B.B., Cotten C.M., Van Meurs K.P., Duara S., Narendran V., Sood B.G., O'Shea T.M., Bell E.F., Bhandari V., Watterberg K.L., Higgins R.D. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1970-1979.

124. Cherif A. Hachani C., Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants // *Am. J. Perinatol.* — 2008. — Vol. 25(10). — P. 647-652.
125. Dargaville P.A. OPTIMIST-A. Multicentre randomized controlled trial of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation on continuous positive airway pressure. — 2011. — <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000916943.aspx>
126. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. et al. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 weeks gestational age // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2011. — Vol. 96. — P. 343-347
127. Dargaville P.A., Aiyappan A., Cornelius A. et al. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2011. — Vol. 96. — P. 243-248
128. El-Dib M., Narang S. et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Journal of Perinatology.* — 2011. — Vol. 31. — P. 183-187.
129. Gien J. Controversies in the management of patent ductus arteriosus // *NeoReviews.* — 2008. — Vol. 9. — e477-e482.
130. Bhandari V. Using early (S)NIPPV, with or without surfactant administration, especially in the youngest infants at the highest risk for adverse outcome // *J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 505.
131. Bhandari V., Finer N.N. et al. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 124. — P. 517-526.
132. Kugelman A., Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 1153-1165.
133. Wheeler K.I., Klingenberg C., Morley C.J., Davis P.G. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: A systematic review and meta-analysis // *Neonatology.* — 2011. — Vol. 100. — P. 219-227.
134. Carlo W.A., Stark A.R., Wright L.L., Tyson J.E., Papp L.A., Shankaran S., Donovan E.F., Oh W., Bauer C.R., Saha S., Poole W.K., Stoll B. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants // *J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 141. — P. 370-374.
135. Thome U.H., Carlo W.A., Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2005. — Vol. 90. — P. F466-473.
136. Geary C., Caskey M., Fonseca R., Malloy M. 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. — Vol. 121.
137. Wolfgang Thomas, Christian P. Speer. Preventive and therapeutic approaches for bronchopulmonary dysplasia — an update. 2012.

Отримано 13.05.13 □

Снысарь В.И.¹, Оболонский О.И.², Сурков Д.М.², Капустина О.Г.², Волков Д.Г.²

¹Днепропетровская медицинская академия

²Областная детская клиническая больница, г. Днепропетровск

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (Часть 2)

Резюме. В статье рассмотрены современные взгляды на патогенез, клинику, диагностику и лечение бронхолегочной дисплазии. Особое внимание уделяется влиянию артериального протока на возникновение и тяжесть бронхолегочной дисплазии; механизмам гемодинамического влияния открытого артериального протока на кровоток в передней мозговой артерии, сосудах малого круга кровообращения, влиянию открытого протока на развитие отека легких. Отдельно рассмотрены методы закрытия открытого артериального протока. Отмечены преимущества фармакологического закрытия протока.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, патогенез, клиника, диагностика, профилактика, артериальный проток, ингибиторы циклооксигеназы, недоношенные новорожденные.

Shysar V.I.¹, Obolonsky O.I.², Surkov D.M.², Kapustina O.G.², Volkov D.G.²

¹Dnipropetrovsk Medical Academy

²Regional Children's Clinical Hospital, Dnipropetrovsk, Ukraine

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS: PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, TREATMENT AND PREVENTION (Part 2)

Summary. The article describes the current views on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Special attention is paid to the influence of ductus arteriosus on the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia, to the mechanisms of the hemodynamic effects of patent ductus arteriosus on blood flow in the anterior cerebral artery, the vessels of the pulmonary circulation, the impact of patent duct on the development of pulmonary edema. Separately, the methods for closure of patent ductus arteriosus were considered. The advantages of pharmacologic ductal closure are noted.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, prevention, ductus arteriosus, cyclooxygenase inhibitors, premature newborns.