

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данная статья посвящена актуальной проблеме детской пульмонологии – бронхолегочной дисплазии. С позиций доказательной медицины освещены вопросы безопасности и эффективности антенатального и постнатального применения глюкокортикостероидов для профилактики формирования заболевания.

Несмотря на отсутствие влияния антенатального применения глюкокортикостероидов на частоту развития бронхолегочной дисплазии, их использование приводит к снижению риска развития наиболее серьезных последствий недоношенности. Таким образом, в настоящий момент однократный курс системных глюкокортикостероидов, используемый антенатально, должен стать рутинной практикой.

Применение системных глюкокортикостероидов постнатально снижает риск развития бронхолегочной дисплазии. Однако польза от их использования может не перекрывать потенциальных побочных эффектов, так как было выявлено повышение риска значимых нейро-сенсорных отклонений, в том числе детского церебрального паралича. Учитывая все вышеизложенное, их применение рационально лишь в качестве терапии резерва для зависимых от искусственной вентиляции легких детей, при условии использования минимальных доз и длительности лечения.

Рекомендации Американской Академии Педиатрии для практического здравоохранения подчеркивают, что применение короткого курса системных глюкокортикостероидов возможно только у детей, рожденных с очень низкой массой тела при рождении, зависимых от искусственной вентиляции легких на протяжении более 1–2 недель и имеющих высокий риск развития бронхолегочной дисплазии, но решение об их использовании должно быть принято совместно с родителями пациента.

Опираясь на доступные в настоящий момент доказательства, использование ингаляционных глюкокортикостероидов у недоношенных детей с высоким риском развития бронхолегочной дисплазии не может быть рекомендовано. Не выявлено значимых преимуществ применения ингаляционных глюкокортикостероидов по сравнению с системными у недоношенных детей, зависимых от искусственной вентиляции легких. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения соотношения риск/польза для разных путей доставки и режимов дозирования, а также отдаленных эффектов их применения.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, профилактика, глюкокортикостероиды.

S. N. Kozarezov

GLUCOCORTICOSTEROIDS FOR PREVENTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA FROM POSITIONS OF EVIDENCE BASED MEDICINE

This review of the literature is devoted to the actual problem of the children's pulmonology – bronchopulmonary dysplasia. The issues of safety and efficiency of antenatal and postnatal use of glucocorticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia are illustrated from positions of evidence based medicine.

Despite the absence of no obvious benefit for bronchopulmonary dysplasia, treatment with antenatal glucocorticosteroids is associated with a reduction in the most serious adverse outcomes related to prematurity. That is why a single course of antenatal glucocorticosteroids could be considered routine for preterm delivery.

Use of postnatal systemic glucocorticosteroids decrease risks of bronchopulmonary dysplasia. But benefits of postnatal glucocorticosteroid treatment may not outweigh actual or potential adverse effects associated with this treatment. Long-term follow-up studies report increased risk of abnormal findings on neurological examination and increased risk of cerebral palsy. That is why it may be prudent to reserve the use of glucocorticosteroids for infants who cannot be weaned from mechanical ventilation, and to minimize both dose and duration for any course of treatment.

Implications for practice of American Academy of Pediatrics emphasizes that a short course of glucocorticoid therapy is warranted for very low birth weight infants who remain on mechanical ventilation after 1 to 2 weeks of age and are at very high risk of developing bronchopulmonary dysplasia. This individualized decision should be made in conjunction with the infant's parents.

Based on the results of the currently available evidence, inhalation glucocorticosteroids cannot be recommended at this point in time for preterm infants at high risk of developing bronchopulmonary dysplasia. There is no evidence that inhaled glucocorticosteroids confer important advantages over systemic glucocorticosteroids in the management of ventilatordependent preterm infants. Further studies are needed to identify the risk/benefit ratio of different delivery techniques and dosing schedules for the administration of these medications.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, prevention, glucocorticosteroids.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой полиэтиологичное приобретенное хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, нуждающихся в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и характеризующееся необратимыми изменениями бронхолегочной системы [2, 3].

Данная патология является наиболее распространенной формой среди хронических заболеваний легких у детей раннего возраста и второй по частоте после бронхиальной астмы в последующие периоды детства [2, 3]. Несмотря на совершенствование технологий выхаживания и методик респираторной терапии, отмечается тенденция к росту частоты БЛД во всем мире за счет снижения смертности среди детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [2, 3]. Таким образом, внедрение современных подходов к профилактике формирования БЛД, основанных на принципах доказательной медицины, в клиническую практику в Республике Беларусь представляется не только целесообразным, но и необходимым.

Аntenатальное применение системных глюкокортикостероидов (ГКС)

Известно, что БЛД развивается преимущественно у недоношенных детей, при этом, чем меньше срок гестации, тем выше риск развития заболевания и других

инвалидизирующих состояний. Антенатальное применение системных ГКС ускоряет созревание легких плода за счет стимуляции синтеза белка и биосинтеза фосфолипидов, что способствует более раннему появлению сурфактанта [1, 4, 5].

Систематический обзор, опубликованный в 2017 году и включивший 30 исследований (7774 женщин и 8158 детей), изучал эффекты антенатального применения системных ГКС в отношении перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, а также отдаленных последствий [13]. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения их использование было ассоциировано со снижением риска развития наиболее серьезных последствий, ассоциированных с преждевременными родами, включая перинатальную смертность (относительный риск (ОР) 0,72; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,89), неонатальную смертность (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,59–0,81), респираторный дистресс-синдром – РДС (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,77), средний/тяжелый РДС (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,38–0,91), внутрижелудочковые кровоизлияния – ВЖК (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,40–0,76), некротизирующий энтероколит (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,32–0,78), потребность в применении ИВЛ (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84), системный инфекционный процесс в первые 48 часов жизни (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,88). При этом не выявлено очевидной пользы в отношении БЛД (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,42–1,79), детской смертности (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,36–1,27), задержки психомоторного разви-

тия (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,14–2,98) или смертности по достижении взрослого возраста (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,56–1,81). Антенатальное применение системных ГКС не увеличивает риск хориоамнионита, эндометрита и материнской смертности. Таким образом, в настоящий момент однократный курс системных ГКС, используемых антенатально, должен стать рутинной практикой [13].

По данным другого систематического обзора, опубликованного в 2015 году и включившего 10 исследований (4733 женщин и 5700 детей), назначение повторного курса системных ГКС, применяемых антенатально через семь или более суток после инициального курса, по сравнению однократным курсом, целесообразно, так как снижает риск РДС (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,75 – 0,91) и серьезных последствий – потребность в ИВЛ и кислородотерапии, потребность в инотропной поддержке, необходимость применения препаратов экзогенного сурфактанта, открытый артериальный проток – ОАП (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,75 – 0,94), несмотря на незначительное снижение массы тела при рождении [6].

Показанием к антенатальному назначению системных ГКС является угроза преждевременных родов на сроке гестации от 24 до 34 недель. Оптимально, чтобы промежуток времени между окончанием гормонотерапии и родами был более 24 часов. Наиболее часто используют внутримышечно или энтерально: бетаметазон (12 мг двукратно с интервалом 24 часа) или дексаметазон (6 мг четырехкратно с интервалом 12 часов).

Эффект антенатального применения ГКС более выражен при их сочетании с препаратами экзогенного сурфактанта в течение первых двух часов непосредственно после рождения ребенка, что в конечном итоге предупреждает необходимость использования агрессивной респираторной поддержки.

Систематический обзор, опубликованный в 2013 году и включивший 10 исследований (1657 женщин и 1661 ребенка), исследовал применение дексаметазона и бетаметазона, а также разные режимы их дозирования у женщин с риском преждевременных родов [4]. Использование дексаметазона по сравнению с бетаметазоном ассоциировалось со снижением риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,21–0,92). При этом не выявлено статистически значимых различий для других первичных исходов: РДС (ОР 1,06; 95 % ДИ 0,88–1,27) и неонатальная смертность (ОР 1,41; 95 % ДИ 0,54–3,67). В одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) обнаружены незначительные различия во вторичных исходах – длительность пребывания в отделении интенсивной терапии детей, матери которых получали дексаметазон, была меньше (разница средних –0,91 дня; 95 % ДИ от –1,77 до –0,05). Не обнаружено статистически значимых различий между группами, в которых применялся дексаметазон или бетаметазон, по частоте развития БЛД (ОР 2,50; 95 % ДИ 0,10–61,34).

Анализ эффектов разных путей введения дексаметазона обнаружил, что по сравнению с внутримышечным пероральное применение повышает частоту неонатального сепсиса (ОР 8,48; 95 % ДИ 1,11–64,93).

Не обнаружено различия в исходах, как со стороны матери, так и со стороны новорожденного, при использовании 12-ти или 24-х часового интервалов применения

бетаметазона, кроме выявленного в одном РКИ снижения длительности послеродового пребывания женщин в стационаре при выборе 12-ти часового интервала (разница средних –0,73 дня; 95 % ДИ от –1,28 до –0,18).

Авторы заключили, что в настоящий момент неясно какой именно системный ГКС или какой именно режим дозирования являются приоритетными. Однако применение дексаметазона может иметь преимущества перед применением бетаметазона (более низкие риск внутрижелудочковых кровоизлияний и длительность пребывания детей в отделении интенсивной терапии). Требуется проведение дальнейших исследований для определения препарата выбора, а также выбора наиболее оптимального режима терапии [4].

Не до конца можно объяснить некоторые из полученных в исследованиях результатов, а именно почему антенатальное применение системных ГКС снижает риск развития РДС, а также частоту применения ИВЛ и не влияет на частоту развития БЛД, хотя это зависящие явления. Возможно, более высокий уровень неонатальной смертности в группе сравнения обусловил искусственное занижение частоты развития БЛД, так как не позволил части детей дожить до сроков установления диагноза, несмотря на негативное влияние более высокого риска развития РДС и частоты применения ИВЛ. При этом снижение уровня неонатальной смертности в исследуемой группе могло привести к росту частоты БЛД за счет того, что большее число детей дожило до срока постановки диагноза, несмотря на положительное влияние более низкого риска развития РДС и частоты применения ИВЛ, что и повлияло на результат.

Постнатальное применение системных ГКС

В систематический обзор, опубликованный в 2017 году и посвященный раннему (в первые 7 суток жизни) постнатальному применению системных ГКС, было включено 32 РКИ с 4325 участниками [8]. Изучались выгоды и побочные эффекты применения дексаметазона и гидрокортизона у детей с высоким риском развития БЛД. К положительным эффектам терапии отнесены статистически значимые снижение риска развития БЛД на 28 сутки жизни и на 36 неделе постконцептуального возраста (ПКВ), комбинированного риска смерть или БЛД на 28 сутки жизни и на 36 неделе ПКВ, риска ОАП и ретинопатии новорожденных, включая тяжелые формы, а также снижение частоты невозможности экстубации. При этом не обнаружено снижение уровня неонатальной смертности или смертности в последующие периоды жизни. К наиболее частым побочным эффектам терапии отнесены желудочно-кишечное кровотечение и перфорации тонкого кишечника, а риски развития гипергликемии, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и задержки роста были значимо выше. В 13 из 32 РКИ, в которых изучались отдаленные эффекты терапии, описаны длительно сохраняющиеся неврологические нарушения, включая детский церебральный паралич (ДЦП). При этом в большинстве исследований было выявлено значительное повышение риска значимых нейросенсорных отклонений и ДЦП. Анализ подгрупп в зависимости от использованного ГКС (дексаметазон или гидрокортизон) установил, что большинство

положительных и побочных эффектов терапии возникает при использовании дексаметазона. Применение гидрокортизона снижало риск ОАП, смертности и комбинированный риск смертности или БЛД, при значительном увеличении риска перфорации тонкого кишечника. Важно, что его применение не было ассоциировано с долгосрочными отклонениями в развитии нервной системы.

Авторы резюмировали, что польза раннего назначения системных ГКС может не перекрывать потенциальных побочных эффектов. Хотя результаты применения гидрокортизона многообещающие, необходимы дальнейшие исследования с акцентом на отдаленные исходы, прежде всего, длительно сохраняющиеся неврологические отклонения и задержку развития. Поэтому в настоящий момент раннее применение системных ГКС, особенно дексаметазона, для профилактики БЛД должно быть ограничено до появления результатов дополнительных исследований [8].

Целью другого систематического обзора, опубликованного в 2017 году и включившего 21 исследование с 1424 участниками, было изучить пользу и побочные эффекты позднего (после 7 суток) постнатального применения системных ГКС у недоношенных детей с формирующейся БЛД по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [9]. Выявлено снижение уровня неонатальной смертности, но отсутствие влияния на уровень смертности на 36 неделе ПКВ или в более старшем возрасте. Помимо этого отмечено снижение риска невозможности экстубации на 3, 7 или 28 сутки, риска развития БЛД на 28 сутки жизни и на 36 неделе ПКВ, риска позднего «спасательного» назначения дексаметазона, риска выписки на домашнюю кислородотерапию, комбинированного риска смерти или БЛД на 28 сутки жизни и на 36 неделе ПКВ. Отмечена тенденция к повышению риска инфекционных осложнений и желудочно-кишечного кровотечения без увеличения риска развития некротизирующего энтероколита. Краткосрочные побочные эффекты включали гипергликемию, глюкозурию и гипертензию. Выявлено повышение риска развития тяжелой ретинопатии недоношенных без увеличения риска слепоты. Обнаружена тенденция к снижению риска развития тяжелых ВЖК. Тенденция к увеличению риска развития ДЦП или неврологических нарушений была снивелирована обратной тенденцией за счет смертности пациентов до момента оценки долгосрочных исходов. Комбинированный риск смерти или развития ДЦП не имел статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами. Аналогичная закономерность отмечена для значимых нейросенсорных отклонений и для комбинированного риска смерти или значимых нейросенсорных отклонений. Не обнаружено существенных различий между группами по отдаленным исходам, включая респираторную заболеваемость, уровень артериального давления, темпы роста, кроме меньшего количества детей с клинически значимым снижением объема форсированного выдоха за первую секунду в группе детей, получавших дексаметазон.

Авторы резюмировали, что польза позднего назначения системных ГКС может не перекрывать потенциальных побочных эффектов. Применение системных ГКС после 7 суток жизни предположительно снижает не-

онатальную смертность без значительного увеличения риска отдаленных отклонений формирования нервной системы. Однако количество исследований, посвященных отдаленным неврологическим исходам, ограничено. Учитывая все вышеизложенное, позднее применение системных ГКС рационально лишь в качестве терапии резерва для зависимых от ИВЛ детей, при условии использования минимальных доз и минимальной длительности лечения [9].

Систематический обзор, опубликованный в 2017 году, изучал эффекты различных режимов постнатального применения дексаметазона у детей с очень низкой массой тела при рождении на уровень смертности, риск развития БЛД и неврологических отклонений [11]. В исследование включены 14 РКИ, сравнивающие два или более различных режима постнатального применения системных ГКС у недоношенных детей с риском развития БЛД. Изучались первичные (уровень смертности на 36 неделе ПКВ или при выписке из стационара; развитие БЛД, определяемое как кислородозависимость на 36 неделе ПКВ; длительно сохраняющиеся неврологические нарушения, в том числе ДЦП; снижение зрения или развитие слепоты) и вторичные исходы терапии (длительность ИВЛ или невозможность экстубации на 3 и 7 сутки после начала терапии; частота развития артериальной гипертензии, сепсиса или гипергликемии за время пребывания в стационаре).

Анализ исследований, сравнивающих применение средних доз дексаметазона по сравнению с высокими дозами, выявил повышенный риск развития БЛД (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,01–2,22) и повышенный риск отклонений в развитии нервной системы (ОР 8,33; 95 % ДИ 1,63–42,48) при использовании средних доз дексаметазона. Не обнаружено различий в исходах при применении средних доз дексаметазона по сравнению с низкими дозами.

При анализе исследований, изучавших сроки инициации терапии дексаметазоном (раннее, в первые 7 суток постнатального возраста (ПНВ); позднее, после 7 суток ПНВ; отсроченное, после 3-й недели ПНВ) не выявлено различий в частоте выявления первичных исходов. Исследования, сравнивающие пролонгированное применение дексаметазона с пульс-терапией, указывают на повышенный риск комбинированного исхода смерть или БЛД при использовании пульс-терапии. Не выявлено различий в частоте наступления первичных исходов и отдаленных длительно сохраняющихся неврологических нарушений при назначении дексаметазона стандартным курсом или курсом, индивидуализированным под конкретного пациента.

Необходимо отметить, что качество доказательности для всех сравнений было оценено как низкое или очень низкое. В связи с чем, авторы пришли к выводу, что текущий уровень доказательств не позволяет сформулировать рекомендаций по оптимальному выбору препарата, оптимальной дозировке или оптимальным срокам начала профилактики БЛД у недоношенных новорожденных. Необходимо срочное проведение большого хорошо спланированного РКИ для определения оптимального режима постнатального применения системных ГКС [11].

При этом следует подчеркнуть, что ранее опубликованные систематические обзоры акцентировали внимание на том, что у детей, получавших дексаметазон с целью профилактики БЛД, отмечаются длительно сохраняющиеся неврологические нарушения и повышен риск развития ДЦП. Учитывая вышесказанное, рутинное использование дексаметазона системно для профилактики БЛД должно быть строго лимитировано до момента проведения исследований и определения оптимальных препарата, доз, времени начала и длительности такой терапии [7, 10].

Рекомендации Американской академии педиатрии для практического здравоохранения подчеркивают, что применение короткого курса системных ГКС с целью профилактики БЛД возможно только у детей, рожденных с очень низкой массой тела при рождении, зависимых от ИВЛ на протяжении более 1–2 недель и имеющих высокий риск развития БЛД, но решение об их использовании должно быть принято совместно с родителями пациента [17].

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)

Применение ИГКС для профилактики БЛД представляет собой весьма заманчивую стратегию, учитывая их преимущественно местную противовоспалительную активность в отсутствие системных побочных эффектов.

Систематический обзор, опубликованный в 2017 году и посвященный применению ИГКС в первые две недели жизни для профилактики БЛД у детей с очень низкой массой тела при рождении, объединил 10 РКИ с 1644 участниками [16]. Изучались исходы: БЛД на 28 суток жизни и на 36 неделе ПКВ, смертность, комбинированный риск смерть или БЛД на 28 суток жизни и на 36 неделе ПКВ, необходимость применения системных ГКС, невозможность экстубации на 14 сутки, а также побочные эффекты терапии. Не обнаружено разницы в частоте БЛД на 36 неделе ПКВ по сравнению с группой плацебо (5 РКИ, 429 участников) среди всех рандомизированных детей (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,62–1,52). При этом среди выживших детей (6 РКИ, 1088 участников) обнаружено статистически значимое снижение риска БЛД на 36 неделе ПКВ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,93). Также выявлено снижение комбинированного риска смерть или БЛД на 36 неделе ПКВ среди всех рандомизированных детей (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,75–0,99; разница рисков –0,06, 95 % ДИ –0,11 – –0,00). При этом частота осложнений и отдаленных негативных эффектов статистически значимо не различалась. Однако, несмотря на выявленные статистически значимые различия, их клиническая значимость остается под вопросом ввиду того, что верхний предел 95 % ДИ для комбинированного риска смерть или БЛД на 36 неделе ПКВ равен бесконечности. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для определения соотношения риск/польза для разных путей доставки и режимов дозирования ИГКС, а также отдаленных эффектов их применения [16].

Другой систематический обзор, опубликованный в 2017 году и включивший 8 РКИ с 232 участниками,

исследовал применение ИГКС у недоношенных детей с высоким риском развития БЛД после седьмых суток жизни до 36 недели ПКВ [12]. Не обнаружено статистически значимых различий в первичных (смерть или БЛД на 36 неделе ПКВ) и вторичных (комбинированный риск смерть или БЛД на 28 суток жизни, смерть на 28 суток жизни и на 36 неделе ПКВ, БЛД на 28 суток жизни и на 36 неделе ПКВ, длительность кислородотерапии, длительность ИВЛ, необходимость использования системных ГКС) исходах. Таким образом, авторы заключили, что опираясь на доступные в настоящий момент доказательства, использование ИГКС у недоношенных детей после седьмых суток жизни для профилактики БЛД не может быть рекомендовано [12].

Сравнению эффектов применения ИГКС по сравнению с системными ГКС, инициированного в первые семь суток жизни, с целью предотвращения смерти и профилактики БЛД у детей с очень низкой массой тела при рождении, находящихся на ИВЛ, посвящен систематический обзор, опубликованный в 2017 году и включивший 2 РКИ с 294 участниками [14]. Не выявлено статистически значимых различий в исходах (смерть или БЛД на 28 суток жизни или 36 неделе ПКВ, БЛД на 36 неделе ПКВ среди выживших детей, БЛД на 28 суток жизни, смерть на 28 суток жизни или 36 неделе ПКВ). Различия в развитии детей в семилетнем возрасте также отсутствовали. При использовании ИГКС отмечалось увеличение длительности ИВЛ (разница средних 4 дня; 95 % ДИ 0,2 – 8 дней) и кислородотерапии (разница средних 11 дней; 95 % ДИ 2 – 20 дней), увеличение частоты ОАП (ОР 1,64, 95 % ДИ 1,23–2,17), снижение риска гипергликемии (ОР 0,52, 95 % ДИ 0,39–0,71). Учитывая отсутствие значимых преимуществ раннего применения ИГКС по сравнению с системными ГКС, в настоящее время они не могут быть рекомендованы в качестве стандартной терапии недоношенных детей, зависимых от ИВЛ [14].

Сравнению эффектов применения ИГКС по сравнению с системными ГКС, инициированного после седьмых суток жизни, с целью предотвращения смерти и профилактики БЛД у детей с очень низкой массой тела при рождении или гестационным возрастом ≤ 32 недель, находящихся на ИВЛ, посвящен другой систематический обзор, опубликованный в 2017 году и включивший 3 РКИ с 431 участниками [15]. Исследование не обнаружило статистически значимых различий между группами в первичных (смерть или БЛД на 36 неделе ПКВ) и вторичных (длительность ИВЛ, длительность кислородотерапии, длительность пребывания в стационаре; частота гипергликемии, гипертензии, НЭК, желудочно-кишечного кровотечения, ретинопатии недоношенных и сепсиса, подтвержденного посевом гемокультуры) исходах. Различия в развитии детей в семилетнем возрасте также отсутствовали. Таким образом, не выявлено значимых преимуществ применения ИГКС после седьмых суток жизни по сравнению с системными ГКС у недоношенных детей, зависимых от ИВЛ. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения соотношения риск/польза для разных путей доставки и режимов дозирования ИГКС, а также отдаленных эффектов их применения [15].

Литература

1. Войтович, Т. Н. Программа комплексного динамического наблюдения за детьми с бронхолегочной дисплазией / Т. Н. Войтович, С. Н. Козарезов, Т. В. Матвеева // Мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 136–139.

2. Козарезов, С. Н. Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни: учеб.-метод. пособие / С. Н. Козарезов, Т. Н. Войтович. – Минск: БГМУ, 2009. – 32 с.

3. Козарезов, С. Н. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (обзор литературы, часть I) / С. Н. Козарезов // Мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 13–16.

4. Brownfoot, F. C., Gagliardi D. I., Bain E., Middleton P., Crowther C. A. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.

5. Brownfoot, F. C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / F. C. Brownfoot, C. A. Crowther, P. Middleton // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008, Issue 4.

6. Crowther, C. A., McKinlay C. J. D., Middleton P., Harding J. E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub4.

8. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants / H. L. Halliday, R. A. Ehrenkrantz, L. W. Doyle // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1. Art. No. CD001145.

9. Doyle, L. W., Cheong J. L., Ehrenkrantz R. A., Halliday H. L. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No. CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub5.

10. Doyle, L. W., Cheong J. L., Ehrenkrantz R. A., Halliday H. L. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No. CD001145. DOI: 10.1002/14651858.CD001145.pub4.

11. Doyle, L. W., Ehrenkrantz R. A., Halliday H. L. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No. CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub4.

12. Onland, W., De Jaegere APMC, Offringa M., van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No. CD010941. DOI: 10.1002/14651858.CD010941.pub2.

13. Onland, W., Offringa M., van Kaam A. Late (\geq 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No. CD002311. DOI: 10.1002/14651858.CD002311.pub4.

14. Roberts, D., Brown J., Medley N., Dalziel S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.

15. Shah, S. S., Ohlsson A., Halliday H. L., Shah V. S. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No. CD002058. DOI: 10.1002/14651858.CD002058.pub3.

16. Shah, S. S., Ohlsson A., Halliday H. L., Shah V. S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No. CD002057. DOI: 10.1002/14651858.CD002057.pub4.

17. Shah, V. S., Ohlsson A., Halliday H. L., Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No. CD001969. DOI: 10.1002/14651858.CD001969.pub4.

18. Watterberg, K. L. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement-postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2010; 126 (4): 800–808. doi: 10.1542.