

УДК 616.24-002-036.12-053.31/32

Д.О. Добрянський, А.О. Меньшикова, О.П. Борисюк Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.4(100):43-52; doi 10.15574/SP.2019.100.43

For citation: Dobryansky DO, Menshykova AO, Borysuk OP. (2019). Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Modern pediatrics. Ukraine. 4(100): 43-52. doi 10.15574/SP.2019.100.43

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається важливою причиною захворюваності і смертності глибоко недоношених немовлят, істотно впливаючи на кінцеві результати їх виходжування. Це захворювання асоціюється з підвищеною захворюваністю і порушеннями розвитку не лише у ранньому дитинстві, але й у шкільному віці, що позначається на якості життя хворих дітей, їхніх сімей і суспільства. Незважаючи на сучасні досягнення перинатології, частота БЛД у розвинених країнах протягом останніх десятиріч зростає. Упродовж останніх 40 років істотно змінились визначення, патогенез, патофізіологія, клінічний перебіг, діагностичні критерії, а також підходи до профілактики і лікування цього захворювання. Водночас відомі лише декілька безпечних та ефективних утручань, які можуть запобігти розвитку або ефективно лікувати БЛД. На сьогодні існують свідчення того, що у дорослих з БЛД в анамнезі функція легень не лише не досягає свого вікового максимуму, але й швидше погіршується, визначаючи вищий ризик розвитку хронічної обструктивної хвороби легень або навіть смерті. Саме тому профілактика БЛД є одним із безперечних пріоритетів у сфері охорони здоров'я, що стає все більш актуальним у зв'язку з важливою потенційною роллю цього захворювання у патогенезі хронічної обструктивної хвороби легень.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, визначення, наслідки, патогенетичні механізми, профілактика, лікування, недоношеність.

Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

D.O. Dobryansky, A.O. Menshykova, O.P. Borysuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains an important cause of morbidity and mortality of very preterm infants significantly affecting their outcomes. This disease is associated with increased morbidity and developmental disorders not only in early childhood but also at school age, and significantly affects the quality of life of sick children, their families and society. Despite the development and current achievements of Perinatology, the incidence of BPD in developed countries has increased over the past decades. During the past 40 years, definitions, pathogenesis, pathophysiology, clinical course, diagnostic criteria, as well as approaches to the prevention and treatment of this disease have changed significantly. At the same time, only a few safe and effective interventions are known that can prevent development or effectively treat BPD. Nowadays, there is evidence that in adults with history of BPD, the lung function not only fails to reach its age maximum, but also deteriorates faster, identifying a higher risk of chronic obstructive pulmonary disease or even death. That is why prevention of BPD is one of the undisputed priorities in the health care, which is becoming increasingly relevant due to the important potential role of this disease in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, definition, outcomes, pathogenetic mechanisms, prevention, management, prematurity.

Отдаленные последствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев

Д.А. Добрянский, А.А. Меньшикова, Е.П. Борисюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остаётся важной причиной заболеваемости и смертности глубоко недоношенных младенцев, существенно влияя на конечные результаты их выхаживания. Это заболевание ассоциируется с повышенной заболеваемостью и нарушениями развития не только в раннем детстве, но и в школьном возрасте, что сказывается на качестве жизни больных детей, их семей и общества. Несмотря на современные достижения перинатологии, частота БЛД в развитых странах в течение последних десятилетий растёт. На протяжении последних 40 лет существенно изменились определения, патогенез, патофизиология, клиника, диагностические критерии, а также подходы к профилактике и лечению этого заболевания. В то же время известны лишь несколько безопасных и эффективных вмешательств, которые могут предотвратить развитие или эффективно лечить БЛД. На сегодня существуют свидетельства того, что у взрослых с БЛД в анамнезе функция легких не только не достигает своего возрастного максимума, но и скорее ухудшается, определяя высокий риск развития хронической обструктивной болезни легких или даже смерти. Именно поэтому профилактика БЛД является одним из бесспорных приоритетов в сфере здравоохранения, который становится всё более актуальным в связи с важной потенциальной ролью этого заболевания в патогенезе хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, определение, последствия, патогенетические механизмы, профилактика, лечение, недоношенность.

Однією з найважливіших проблем, які впливають на віддалений прогноз передчасно народжених немовлят, вважається бронхолегенева дисплазія (БЛД) — хронічне мультисистемне захворювання, з яким пов'язані не лише тривала госпіталізація, високий ризик ускладнень і смерті, але й значний тривалий фізичний, психологічний, соціальний та економічний тягар для родин хворих дітей. Бронхолегенева дисплазія виникає у перинатальний період, однак за своєю природою є хронічним захворюванням. І хоча деякі дослі-

дження свідчать, що з віком функція легень у хворих дітей може поліпшуватись, проте у значній кількості, внаслідок структурних змін у дихальних шляхах і легеневої тканині, розвиваються хронічні патологічні процеси, які зберігаються протягом усього життя. Окрім того, формування БЛД є незалежним чинником ризику затримки фізичного і психомоторного розвитку, додаткових неврологічних порушень, ретинопатії недоношених тощо [13], визначаючи вищу загальну захворюваність і смертність таких дітей у ранньому віці [32].

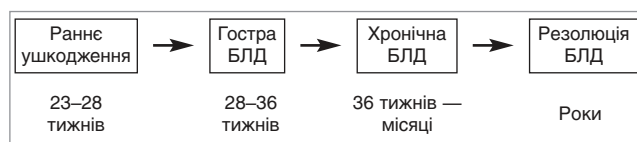


Рис. 1. Стадії БЛД за Jobe [23]

За даними американського Національного інституту здоров'я дитини і людського розвитку (NICHD) [44], частота БЛД у надзвичайно недоношених дітей (термін гестації <28 тижнів) за клінічним визначенням (що враховує сумарну тривалість кисневої залежності упродовж мінімум 28 днів, а також потребу призначити певну концентрацію додаткового кисню у постменструальному віці (ПМВ) 36 тижнів) [21] становить 68%, а за фізіологічним визначенням (що враховує потребу призначити додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів) — 42% [50].

Сучасна медична практика забезпечила краще виживання недоношених дітей у всьому світі з найбільшим зростанням відповідних показників серед найменших і найбільш незрілих дітей. Однак смертність, а також частота і важкість захворювань, пов'язаних з передчасним народженням, зростають зі зменшенням гестаційного віку [45]. Захворювання легень — респіраторний дистрес-синдром (РДС) і БЛД — залишаються провідними причинами смерті недоношених немовлят. Раніше вважалося, що БЛД спричинює поєднана дія баротравми і токсичних концентрацій кисню. У сучасній неонатології розвиток цього захворювання насамперед пов'язують із затримкою розвитку

легенів, що специфічно характеризує популяцію надзвичайно недоношених новонароджених [22]. Незважаючи на те, що оптимальне визначення БЛД продовжує дискутуватись, на сьогодні найчастіше її діагностують за тривалою кисневою залежністю (щонайменше, протягом 28 днів після народження) і потребою використовувати додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів [21]. Отже, у супереч поширеним вітчизняним уявленням про те, що сучасний діагноз БЛД встановлюють на підставі даних анамнезу (насамперед щодо застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ)), клінічних симптомів, наявності супутніх патологічних станів і типових рентгенологічних змін, від 2001 р. стандартом міжнародної клінічної практики є діагностика цього захворювання у передчасно народжених немовлят лише на підставі кисневої залежності протягом щонайменше 28 днів. Необхідна концентрація кисню і (або) потреба додаткової дихальної підтримки, як-от створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах або ШВЛ, у ПМВ 36 тижнів визначають важкість захворювання. Відповідно до міжнародного консенсусу, діагноз БЛД, включаючи важкість цього захворювання, встановлюють виключно протягом первинної госпіталізації недоношеної дитини після народження (табл. 1) [21]. Таким чином, первинний діагноз БЛД у віці кількох місяців або років є некоректним, незалежно від наявних порушень респіраторної функції, специфіки і важкості клінічних симптомів.

Таблиця 1

Сучасні визначення, діагностичні критерії і класифікація БЛД [21, 50]

Гестаційний вік	<32 тижнів	≥32 тижні
Вік дитини на момент встановлення діагнозу	ПМВ 36 тижнів або момент виписки додому ¹	>28 днів, але <56 днів ПМВ або момент виписки додому ¹
Втручання	Лікування з використанням додаткового кисню (>21%) протягом щонайменше 28 днів, а також	
Легка БЛД	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Відсутність будь-якої кисневої залежності ² у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
БЛД середньої важкості	Потреба ³ <30% кисню ⁴ у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ <30% кисню ⁴ у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
Важка БЛД	Потреба ³ ≥30% кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у ПМВ 36 тижнів або на момент виписки додому ¹	Потреба ³ ≥30% кисню ⁴ і (або) застосування позитивного тиску (ШВЛ або СРАР) у ПМВ 56 днів або на момент виписки додому ¹
Фізіологічний тест для підтвердження діагнозу БЛД <ul style="list-style-type: none"> Немовлята у ПМВ 35–37 тижнів на ШВЛ, СРАР або >30% O₂ із сатурацією <96% мають БЛД Немовлятам, які отримують <30% O₂ або >30% O₂ і мають сатурацію >96%, підтверджують необхідність додаткового призначення кисню: <ul style="list-style-type: none"> концентрацію O₂ прогресивно зменшують до кімнатного повітря; діагноз БЛД заперечують, якщо SpO₂ залишається >90% протягом 30 хв під час дихання кімнатним повітрям 		

Примітки: 1 — незалежно від того, що буде першим; 2 — SpO₂ ≥90% під час дихання кімнатним повітрям; 3 — на підставі результатів стандартизованого тесту на спроможність підтримати SpO₂ ≥90% під час дихання кімнатним повітрям; ПМВ — постменструальний вік; ПВ — постнатальний вік; СРАР — постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; SpO₂ — насичення гемоглобіну киснем.

У своєму розвитку БЛД проходить кілька стадій (рис. 1), триває роками й у більш старшому віці може бути частиною діагнозу «Хронічна хвороба легень у немовлят», яку статистично обліковують за кодом P27.9 «Невизначена хронічна респіраторна хвороба, що походить з перинатального періоду» [26]. Сучасні дані вказують на те, що БЛД є найбільш раннім варіантом розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яке діагностують у дорослих пацієнтів [31].

У розвинених країнах смертність немовлят, спричинена БЛД і РДС, останніми роками зменшується, проте захворюваність на БЛД зростає. Так, у США відповідний показник смертності зменшився від 83 випадків на 1000 народжених живими при терміні вагітності від 22 до 28 (6/7) тижнів у 2000–2003 рр. до 68 на 1000 народжених живими у 2008–2011 рр. ($p=0,002$) [35]. Водночас захворюваність на БЛД у цій же популяції немовлят, за даними NICHD, значно зросла — від 32% у 1993 р. до 47% у 2012 р. (рис. 2) [45]. У США БЛД щороку діагностують у близько 15000 немовлят [20]. Відповідно в Україні на сьогодні може йтися про близько 1000 дітей, яким щороку встановлюється відповідний діагноз. За результатами проспективного дослідження, яке виконувалось на базі неонатальних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, частота БЛД у вітчизняній когорті значно недоношених немовлят (термін гестації <32 тижнів) за клінічним визначенням становить 25,5%, і майже у третини з них розвиваються помірно важка або важка форми захворювання [2]. Враховуючи хронічну природу захворювання, сумарна кількість хворих дітей швидко збільшується і найближчими роками створить реальну проблему для лікарів первинної ланки, педіатрів та пульмонологів.

Бронхолегенева дисплазія: медичні проблеми і вплив на розвиток у ранньому дитячому віці

Під час ранньої фази БЛД механіка дихання, включаючи резистентність і податливість, порушена, але згодом вона поліпшується, найбільш імовірно, завдяки збільшенню розмірів дихальних шляхів й утворенню нових альвеол. Однак хронічна обструкція дихальних шляхів переважно зберігається у недоношених дітей з БЛД протягом подальшого життя. Обструкція дихальних шляхів, як правило, «фіксована», що означає, що вона не реагує на дію β_2 -агоністів. Механізм розвитку фіксованої обструкції дихальних шля-

хів, швидше за все, пов'язаний зі структурними змінами у дихальних шляхах, що відбуваються у період гострої БЛД [5].

У перші роки після первинної виписки з лікарні наявність БЛД асоціюється зі збільшенням кількості повторних госпіталізацій і додатковим використанням медичних ресурсів [42]. Серед дітей, народжених з гестаційним віком менше 33 тижнів і виписаних додому із шести лікарень третього рівня у Північній Каліфорнії, 49% немовлят з БЛД і 23% дітей без БЛД були знову госпіталізовані протягом першого року життя. Крім того, немовлята з БЛД потребували значно більшої кількості повторних госпіталізацій і тривалішого лікування [42]. З іншого боку, ті надзвичайно недоношені діти (термін гестації менше 28 тижнів), які після первинної виписки з лікарні знову потребували стаціонарного лікування до досягнення віку 18–22 місяців, частіше мали БЛД, отримували постнатальні стероїди для профілактики загострень або лікування цього захворювання, триваліше перебували на ШВЛ або отримували додатковий кисень і виписувались додому, продовжуючи кисневу терапію і лікування діуретиками [3]. Важливо зазначити, що додаткові госпіталізації дітей перших років життя з БЛД не пов'язані виключно з респіраторними причинами, що є свідченням «мультисистемності» цього хронічного захворювання.

Оскільки батьки дітей з БЛД звертають особливу увагу на появу респіраторних симптомів, вони набагато частіше звертаються по медичну допомогу у разі їх появи протягом перших двох років життя. Однією з провідних клінічних проблем у таких дітей є наявність бронхіальної обструкції [1]. У дослідженні, метою якого

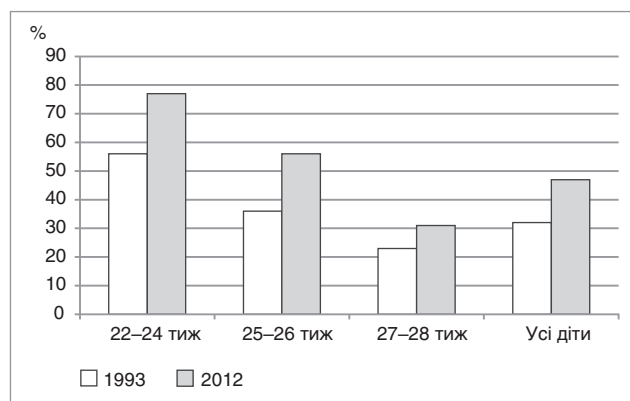


Рис. 2. Захворюваність на БЛД у дітей з терміном гестації 22–28 (6/7) тижнів, які вижили до постменструального віку 36 тижнів, у 1993 і 2012 рр. (дані 34636 немовлят, які народились у 26 академічних медичних центрах мережі NICHD США між 1993 і 2012 рр.) [45]

було вивчення віддаленої респіраторної захворюваності значно недоношених дітей, народжених у лікарнях NICHD, у 48% із 918 немовлят з дуже малою масою при народженні до досягнення віку 18–22 місяців виявляли ознаки бронхіальної обструкції більше двох разів на тиждень протягом щонайменше одного двотижневого періоду, а у 31% — принаймні три дні кашлю за відсутності вірусної інфекції [43]. У тій же когорті 26% дітей потребували лікування з використанням інгаляційних стероїдів, 9% — системних стероїдів, 63% загалом зверталися по медичну допомогу, 47% — у відділення невідкладної допомоги, а 31% були госпіталізовані з різними дихальними розладами. Майже всі ці проблеми значно частіше виникали у дітей з БЛД, що, однак, свідчить про те, що вони не є специфічними для цього захворювання і можуть виявлятися у значно недоношених дітей незалежно від наявності БЛД.

Затримка постнатального фізичного розвитку надзвичайно недоношених дітей з БЛД є ще однією типовою медичною проблемою, важливість якої визначається вірогідною кореляцією темпів постнатального фізичного росту не лише з неврологічним і когнітивним розвитком, а й з відновленням ураженої легеневої тканини. Тривала киснева залежність немовлят з БЛД може бути додатковим істотним чинником ризику постнатальної затримки їх фізичного розвитку і пов'язаних з нею негативних наслідків [8].

Декілька масштабних проспективних досліджень продемонстрували підвищений ризик затримки неврологічного розвитку в ранньому дитинстві у передчасно народжених дітей з БЛД порівняно з дітьми такого самого гестаційного віку без цього захворювання [19,28,41,48,49]. У когорті надзвичайно недоношених дітей, які народилися у середині 90-х років, наявність БЛД значно збільшувала шанси не лише затримки розумового розвитку (індекс ментального розвитку за шкалою Бейлі <70 балів; скоригований індекс співвідношення шансів [сІСШ] — 2,18), а і виявлення неврологічних проблем (сІСШ — 2,46) у скоригованому віці (СВ) 20 міс. [19]. В іншій когорті дітей, які народилися у ті самі роки, БЛД була незалежним чинником ризику затримки розумового і психомоторного розвитку (<70 балів), а також нездатності самостійно ходити та їсти до досягнення СВ 18–22 місяців [48]. У когорті, яка включала понад 1200 передчасно народжених 3-річних дітей, БЛД була вірогідно

пов'язана з підвищеним ризиком будь-якої неврологічної неповносправності [28]. Singer та співавт. [40] порівняли розвиток недоношених дітей з БЛД з розвитком дітей з дуже малою масою при народженні без цього захворювання і розвитком доношених малюків у віці 8, 12, 24 і 36 місяців. У всі вікові періоди діти з БЛД мали нижчі показники індексів розумового і психомоторного розвитку, ніж однолітки в обох контрольних групах. У багатофакторних моделях наявність БЛД сильно і незалежно визначала прогноз психомоторного розвитку у віці трьох років [40]. За підсумками двох досліджень БЛД була незалежним провісником смерті або значних порушень розвитку не лише у віці 18–21 місяця, але й у 5 років у двох незалежних когортах значно недоношених дітей [36,37]. Вплив БЛД на віддалені порушення неврологічного розвитку у цих двох когортах був майже однаковим за величиною ефекту і не залежав від наявності супутнього важкого церебрального ураження або важкої ретинопатії недоношених.

Проте узгодженість результатів, отриманих у всіх цих дослідженнях, певною мірою нівелює складність взаємозв'язків між наявним хронічним захворюванням легень і його віддаленими наслідками у передчасно народжених дітей. Не всі діти з БЛД мають однакову важкість захворювання або однаковий ризик віддалених несприятливих наслідків. Насправді не всі діти з БЛД мають поганий віддалений прогноз. Дотепер не було встановлено жодної ознаки або комбінації ознак, які б дозволи вірогідно прогнозувати, у яких саме дітей з БЛД у майбутньому виникнуть проблеми із психомоторним і/або розумовим розвитком. Результати двох досліджень засвідчили, що діти з БЛД, яких виписували додому на кисневій терапії, за показниками свого розвитку у віці 1,5–3 років не відрізнялись від дітей з БЛД, які не отримували додаткового кисню вдома [28,46]. Водночас ризик смерті або порушення розвитку до досягнення віку 18–22 місяців у недоношених дітей із трахеостомою у 3,3 разу (95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,4–4,6) вищий, ніж у передчасно народжених дітей, які не потребували трахеостомії [9].

Майже всі вищезгадані дослідження просто враховують відсутність або наявність БЛД, діагноз якої був встановлений після 28 днів використання додаткового кисню або за фактом кисневої залежності після досягнення ПМВ 36 тижнів. Мало хто брав до уваги реальну важ-

кість захворювання легень. М.С. Gregoire та співавт. порівняли віддалений розвиток передчасно народжених дітей залежно від тривалості їх кисневої залежності — менше 28 днів, більше 28 днів або до досягнення ПМВ більше 36 тижнів. Незважаючи на відсутність відмінностей між відповідними групами, тривалість ШВЛ (у днях) сильно і незалежно корелювала з коефіцієнтом розвитку у 18 місяців [17]. Так само, використовуючи дані NICHD, Walsh та співавт. [49] виявили, що загальна тривалість інвазивної дихальної підтримки у дітей з надзвичайно малою масою тіла вірогідно асоціювалася з ризиком смерті або порушеннями розвитку у віці двох років. Таким чином, детальніша категоризація важкості легеневого ураження дозволяє краще зрозуміти вплив цього чинника на довгострокові результати виходжування відповідних пацієнтів.

Бронхолегенева дисплазія: медичні, когнітивні та функціональні проблеми у шкільному віці

Вищий ризик повторних госпіталізацій дітей з БЛД не обмежується раннім дитячим віком. У нещодавньому популяційному ізраїльському дослідженні діти з дуже малою масою при народженні, які перенесли БЛД, порівняно з такими самими дітьми без БЛД мали значно вищий ризик повторних госпіталізацій, щонайменше протягом перших 10 років життя [25]. У популяційному дослідженні у штаті Вашингтон підлітки віком 12–20 років, які народились з малою або дуже малою масою тіла, мали вищий ризик повторних госпіталізацій, пов'язаних з респіраторними симптомами. Це частково асоціювалось з наявністю БЛД в анамнезі [51]. Діти шкільного віку з БЛД в анамнезі також продовжують часто відвідувати лікаря, і принаймні чверть з них все ще потребують частого застосування бронхолітиків для запобігання або полегшення кашлю або симптомів бронхообструкції [18].

На сьогодні чітко встановлено, що за даними спірометрії передчасно народжені діти шкільного віку порівняно з доношеними ровесниками мають гіршу функцію легень. Наприклад, у регіональному катамнестичному дослідженні дітей шкільного віку, народжених в Австралії на початку 1990-х років, доношені діти з нормальною масою тіла при народженні ($n=208$) мали показник об'єму форсованого видиху за 1 с (FEV1) $97,9 \pm 11,8\%$; відповідний середній показник у дітей з надзвичайно малою масою тіла (НММТ) або значно недоношених без БЛД ($n=151$) становив $87,1 \pm 11,5\%$; тоді як

у дітей з НММТ/значно недоношених, які перенесли БЛД ($n=89$), — $81,1 \pm 13,7\%$ ($p<0,001$) [11]. Кілька наступних досліджень продемонстрували аналогічні результати [15,29]. Відповідно до висновків систематичного огляду 59 досліджень, у яких визначали показники FEV1 у передчасно народжених дітей, ті з них, які отримували додатковий кисень у ПМВ 36 тижнів, мали FEV1 на 18,9% нижче, ніж у контрольних доношених однолітків [24]. З такими порушеннями механіки легенів пов'язана більша частота респіраторних симптомів та більша потреба у відповідних лікувальних засобах у шкільному віці. Зокрема у популяційній когорті дітей, які народились з гестаційним віком менше 26 тиж. у Великій Британії, поширеність бронхіальної астми у віці 11 років становила 25% [15].

Нещодавно стало очевидним, що дорослі люди, які перенесли БЛД, мають знижену толерантність до фізичного навантаження і ведуть більш сидячий спосіб життя порівняно зі здоровими ровесниками [27]. Значно менше відомо про те, як БЛД порушує толерантність до фізичного навантаження, пов'язану з медичними причинами, якість життя, а також відповідні вікові функції у школярів. Однак порушення механіки дихання і часті респіраторні симптоми можуть мати важливий функціональний вплив на дітей цієї вікової групи. Порівняно з контрольними доношеними дітьми того самого віку у когорті 10-річних передчасно народжених дітей виявлялись значно гірші результати виконання окремих фізичних дій на додаток до значно гірших спірометричних показників [41]. Діти з БЛД мали нижчий прогнозований пік споживання кисню, ніж передчасно народжені діти без БЛД, однак, так само, як і у випадку спірометричних показників, навіть «здорові» недоношені діти мали значно нижчий від нормативного для їхнього віку прогнозований пік споживання кисню. Діти з важкою БЛД або помірно важкою формою захворювання із когорті надзвичайно недоношених канадських дітей мали значно менші показники споживання кисню під час тестування толерантності до фізичного навантаження порівняно з рештою дітей у когорті [29]. Проте не всі дослідження продемонстрували такі самі асоціації. Деякі з них не виявили відмінностей за згаданими вище показниками між недоношеними дітьми залежно від наявності БЛД [52]. Більше наукових даних потрібно про вплив БЛД на толерантність до фізичних

вправ і віковій функції у школярів, а також про стратегії можливого пом'якшення цих наслідків.

Скориговані шанси смерті або виживання з інвалідністю до досягнення віку 5 років у дітей з БЛД у 2,3 разу (95% ДІ на 1,8–3,0) вище порівняно з дітьми без цього захворювання [37]. Розуміючи цю асоціацію, надзвичайно важливо оцінити зв'язки між БЛД та специфічними аспектами розвитку дитини, а потім передбачити функціональний вплив відповідних порушень на сім'ю та дитину у шкільному віці.

БЛД, ймовірно, істотно впливає на моторні навички у шкільному віці, що може мати важливе функціональне значення [10,30]. Наприклад, розлад розвиткової координації (РРК) є порушенням здатності координувати дрібну і велику моторику, що суттєво перешкоджає щоденній діяльності або академічним досягненням. Цей розлад неможливо діагностувати до досягнення дитиною віку щонайменше 5 років, а найважчу його форму виявляють у 25% 5–14-річних значно недоношених або дітей з дуже малою масою тіла при народженні [12]. БЛД в анамнезі є важливим прогностичним чинником поганого складання тесту Movement-ABC, який найчастіше використовують для діагностики РРК [10]. У невеликому порівняльному дослідженні у 10-річних передчасно народжених дітей з БЛД в анамнезі значно частіше виявлялись неврологічні відхилення від норми, включаючи порушення постуральної стабільності, дрібної і великої моторики, а також поведінкові проблеми [30]. Загалом дані про когнітивні наслідки БЛД у шкільному віці суперечливі і переважно походять із невеликих і давніх когорт, у яких використовували різні визначення БЛД. Проте більшість дослідників вважають, що БЛД пов'язана зі зниженням коефіцієнта інтелекту (IQ) порівняно і з передчасно народженими дітьми без БЛД, і з контрольними доношеними однолітками [39]. У дослідженні 2003 р. було встановлено, що 8-річні діти з БЛД мали гірші рухові, академічні, когнітивні навички і здатність концентрувати увагу, ніж передчасно народжені однолітки без БЛД і контрольні доношені діти [39].

Водночас в одному з досліджень не було знайдено відмінностей за коефіцієнтом IQ у 31 дитини з БЛД та передчасно народжених контрольних дітей 4–5-річного віку [34]. Інше дослідження, в якому оцінювали когнітивний розвиток та зорово-моторні навички у 60 значно недоношених дітей, також не виявило жод-

них відмінностей за показниками, які вивчалися залежно від наявності БЛД, якщо всіх дітей із захворюванням легень включали до однієї групи. Проте дітей з найважчими формами БЛД характеризували найгірші показники розвитку у віці 5,5 року [7]. Аналогічним чином, у невеликому катамнестичному дослідженні, яке порівнювало 11-річних недоношених дітей з контрольними доношеними однолітками, не було встановлено відмінностей за рівнем IQ залежно від наявності БЛД. Проте деяких дітей з БЛД не можна було обстежити, і вони були виключені із статистичного аналізу. Було також описано значне збільшення потреби у спеціальній допомозі в класі та відхилення від норми у результатах неврологічного обстеження у дітей з БЛД в анамнезі [47]. Таким чином, визначення БЛД і наявності дітей, розвиток яких неможливо оцінити, суттєво впливають на результати досліджень, які залучають дітей шкільного віку з БЛД.

Два одноцентрові дослідження оцінили вплив БЛД на показники розвитку школярів на підставі консенсусного визначення БЛД, розрізняючи легку, помірну і важку форми захворювання [33,38]. В одному з них дітей з важкою БЛД характеризували гірші показники психомоторного і розумового розвитку за шкалою Бейлі у віці 3 років і нижчий IQ за шкалою інтелекту Wechsler у віці 8 років порівняно з результатами оцінювання дітей з легшими формами захворювання [38]. Друге дослідження не виявило відмінностей у розвитку когнітивних, моторних або мовних навичок залежно від важкості БЛД у дітей віком від 3 до 6 років [33].

Водночас численні дослідження засвідчили, що діти з БЛД мають гірші навчальні навички, ніж передчасно народжені однолітки без БЛД і контрольні доношені діти [14,16]. Діти з важкою БЛД можуть демонструвати найгірші результати на мовних тестах і під час більшості оцінювань академічних навичок [38], вони частіше потребують послуг логопеда та спеціальної допомоги в класі. Важливо зазначити, що академічний успіх залежить не лише від IQ, дітям потрібно інтегрувати виконавчі функції, увагу, пам'ять і навички перцепції зорового простору. На сьогодні лише деякі з цих важливих аспектів нервово-розумової діяльності були ретельно оцінені у великих популяціях дітей з БЛД [4,16]. Крім того, залишається невідомим, як зниження IQ та погана академічна успішність у шкільному віці транслюються

у довгострокові функціональні результати, як-от соціальна компетентність, а також рівень і якість життя підлітків і дорослих з БЛД.

Оптимальний підхід до лікування дітей з БЛД після виписки зі стаціонару невідомий.

Наявних даних недостатньо для визначення оптимальної тактики надання допомоги дітям, які продовжують отримувати кисневу терапію вдома. Отже, бажані межі насичення гемоглобіну киснем, алгоритми титрування концентрації

Таблиця 2

Лікування, яке може призначатись немовлятам з БЛД за наявності показань після виписки з лікарні [6]

Ліки/Заходи	Початкове/підтримуюче дозування	Відміна	Коментарі
Діуретики			
Фуросемід	per os/BB, 1–2 мг/кг/добу або через день	Передбачити потребу призначення через день, якщо на щоденній терапії	Бажано відмінити до відміни хлоротіазиду і спіронолактону, враховуючи побічні ефекти хронічної терапії
Хлоротіазид	per os/BB, 20–40 мг/кг/добу, монотерапія або у поєднанні зі спіронолактоном	Зменшувати дозу на 25% під час кожного відвідування (якщо максимальна) або відмінити, якщо мінімальна	Відмінюють, якщо респіраторний статус стабільний. Бажано відмінити після відміни кисню
Спіронолактон	per os, 2–4 мг/кг/добу	Зменшувати дозу на 25% під час кожного відвідування (якщо максимальна) або відмінити, якщо мінімальна	Відмінюють, якщо респіраторний статус стабільний. Бажано відмінити після відміни кисню
Кортикостероїди			
Системні	Преднізолон: per os, 2 мг/кг/добу x 5 днів, потім 1 мг/кг/добу x 3 дні, потім 1 мг/кг/добу через день (3 дози); per os, 2 мг/кг/добу x 5 днів		Може допомогти припинити кисневу терапію Може зменшити роботу дихання під час інфекційної вірусної інфекції або «гострого погіршення, пов'язаного з наявною БЛД»
Інгаляційні	Будесонід: 500 мкг, 1 небула 1–2 рази на добу Флутиказону пропіонат: 110 мкг, 1–2 інгаляції (дозований інгалятор зі спейсером) 2 рази на добу	Доза визначається важкістю симптомів	Призначають дітям з бронхообструкцією або документованим ефектом застосування альбутеролу, або внутрішніх стероїдів та обтяженим сімейним анамнезом щодо астми. Можна використовувати також інші стероїди (напр., беклометазон, мометазон)
Бронходилататори	Альбутерол: 1,25–2,5 мг через небулайзер або 2 інгаляції [180 мкг] (дозований інгалятор зі спейсером) кожні 3–4 години за потреби Іпратропіум бромід 250–500 мкг через небулайзер або 18 мкг/інгаляція (дозований інгалятор зі спейсером), кожні 6–8 год за потреби		Призначають дітям з ознаками бронхообструкції або даними анамнезу про попередню ефективність Може бути корисним у дітей, яким не допомагає альбутерол. Може краще толеруватись немовлятами зі значною трахеомалатією
Кисень	Більшість пацієнтів виписуються, отримуючи потік кисню 1 л/хв через носові канюлі	Розпочинають відміну у денний час, зменшуючи концентрацію/потік кисню. Спостерігають за роботою дихання, кисневим насиченням і збільшенням маси тіла	Відмінюють після консультації кардіолога і підтвердження відсутності легеневої гіпертензії

Примітки: per os — внутрішньо; BB — внутрішньовенно.

ції додаткового кисню і критерії його відміни широко варіюють. Призначення ліків, включаючи діуретики, бронходилататори, інгалаційні стероїди тощо (табл. 2), здійснюють лікарі загальної практики, педіатри або пульмонологи.

Тривалу діуретичну терапію часто застосовують після виписки у дітей раннього віку з важкою БЛД, які потребують призначення відносно високих концентрацій додаткового кисню, використання ШВЛ або мають серцеві проблеми. Така терапія може бути корисною у цих ситуаціях, хоча її ефективність систематично не вивчалася. У даний час немає доказових рекомендацій щодо тривалості призначення діуретиків у пацієнтів зі встановленим діагнозом БЛД. Крім того, немає даних, які б обґрунтовували переваги поступового припинення діуретичної терапії порівняно з простою її відміною [6].

Хоча інгалаційні стероїди зазвичай використовуються у пацієнтів з БЛД у рамках клінічної парадигми бронхіальної астми, є дані, які свідчать про те, що обструкція дихальних шляхів у пацієнтів з БЛД спричинюється іншими чинниками, ніж у дітей з астмою. Незважаючи на це і на той факт, що інгалаційні стероїди мають лише помірну користь, цю групу препаратів продовжують широко застосовувати у хворих на БЛД протягом життя [6]. Немає також чітких показань і до системного або внутрішнього застосування стероїдів у дітей зі встановленим діагнозом БЛД. Хоча їх ефективність систематично не вивчалася, у клінічній практиці часто використовують короткий курс пероральних стероїдів, під час так званих «загострень» БЛД, щоб зменшити роботу дихання або затяжну потребу в додатковому кисні, особливо під час інтеркурентних вірусних захворювань.

У дітей, які вижили з БЛД, частіше виникають рецидивні епізоди обструкції дихальних шляхів і кашель, а також частіше діагностують астму. Дисфункція дрібних дихальних шляхів й утруднений видих є поширеними легеневиими проблемами у немовлят з БЛД, а значно вищі показники реактивності дихальних шляхів загалом є типовими для дітей, які народились

з дуже малою масою тіла. Існують вагомі докази, які заперечують наявність еозинофільного запалення як основи обструктивного захворювання легень у пацієнтів з БЛД, принципово відрізняючи його від астми [5]. Однак у клінічній практиці дітям з БЛД, які виявляють симптоми бронхообструкції, часто призначають бронходилататори, навіть якщо це не вкладається у сучасну парадигму астми [6].

Хоча раннє втручання активно використовується у дітей раннього віку з ризиком моторних розладів, його ефективність ще не вивчалася спеціально в контексті БЛД.

Можливо, найважливішим є те, що функція легень і здатність виконувати фізичні дії пов'язані з когнітивними процесами протягом усього життя. Утручання, спрямовані на фізичну активність, стимулюють функціональний розвиток і покращують результати допомоги дітям з проблемами уваги та поведінки. Водночас сидячий спосіб життя негативно асоціюється з деякими когнітивними наслідками. Фізичні вправи або реабілітаційні програми покращують якість життя та полегшують респіраторні симптоми у дорослих з ХОЗЛ, однак невідомо, чи те саме стосується дітей з БЛД.

Таким чином, БЛД асоціюється з підвищеною захворюваністю і порушеннями розвитку не лише в ранньому дитинстві, а й у шкільному віці, істотно впливаючи на якість життя хворих дітей, їх сімей і суспільства. Однак наскільки перенесена БЛД визначає траєкторії хвороб і здоров'я протягом життя, залишається здебільшого невивченим. Функція легень погіршується протягом життя у всіх здорових людей. Водночас на сьогодні існують свідчення того, що у дорослих з БЛД в анамнезі функція легень не лише не досягає свого вікового максимуму, але й швидше погіршується, визначаючи вищий ризик розвитку ХОЗЛ або навіть смерті. Саме тому профілактика передчасних пологів, особливо профілактика БЛД, є одним з безперечних пріоритетів у сфері охорони здоров'я, що стає все більш актуальним у зв'язку з важливою роллю цього захворювання у патогенезі ХОЗЛ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Besh LV, Tkachenko SK, Matsyura OL. (2011). Remote consequences of bronchopulmonary dysplasia in early-aged children: terminological, diagnostics and treatment problems. *Pediatrics, Akusherstvo ta Hinekologhiia*. 1: 40–3 [Беш ЛВ, Ткаченко СВ, Мацюра ОЛ. (2011). Віддалені наслідки бронхолегеневої дисплазії у дітей раннього віку: термінологічні, діагностичні та терапевтичні проблеми. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 1: 40–3].
- Borysiuk OP, Dobryansky DO, Salabay ZV, Detsyk OY, Novikova OV, Dobush OV, et al. (2011). Clinical preconditions for bronchopulmonary dysplasia development in very preterm newborns. *Problemy Klinichnoi Pediatrui*. 4(14): 24–33 [Борисюк ОП, Добрянський ДО, Салабай ЗВ, Децик ОЯ, Новікова ОВ, Добуш ОВ. (2011). Клінічні передумови формування бронхолегеневої дисплазії у глибоконеодоношених немовлят. *Проблеми клінічної педіатрії*. 4(14): 24–33].
- Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Yao Q, Das A, Higgins RD; Generic Database and Follow-up Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2011). Identification of extremely premature infants at high risk of rehospitalization. *Pediatrics*. 128(5): e1216–25.
- Anderson PJ, Doyle LW. (2006). Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 30(4): 227–32.
- Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. (2005). Low exhaled nitric oxide in schoolage children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 171(1): 68–72.
- Bhandari A, Panitch H. (2018). An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 42(7): 471–477.
- Bohm B, Katz-Salamon M. (2003). Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 88(2): F101–5.
- Chye JK, Gray PH. (1995). Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. *J Paediatr Child Health*. 31(2): 105–11.
- DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, Bernbaum J, Gerdes M, Bell EF et al. (2014). Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr*. 164(6): 1303–10.
- Dewey D, Creighton DE, Heath JA, Wilson BN, Anseeuw-Deeks D, Crawford SG et al. (2011). Assessment of developmental coordination disorder in children born with extremely low birth weights. *Dev Neuropsychol*. 36(1): 42–56.
- Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. (2006). Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol*. 41(6): 570–6.
- Edwards J, Berube M, Erlandson K, Haug S, Johnstone H, Meagher M, et al. (2011). Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 32(9): 678–87.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR. (2005). Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 116: 1353–1360.
- Farel AM, Hooper SR, Teplin SW, Henry MM, Kraybill EN. (1998). Very-low-birthweight infants at seven years: an assessment of the health and neurodevelopmental risk conveyed by chronic lung disease. *J Learn Disabil*. 31(2): 118–26.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. (2010). Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 182(2): 237–45.
- Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. (2004). Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 40(3): 114–20.
- Gre'goire MC, Lefebvre F, Glorieux J. (1998). Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 101(5): 856–60.
- Greenough A, Alexander J, Boorman J, Chetcuti PA, Cliff I, Lenney W, et al. (2011). Respiratory morbidity, healthcare utilisation and cost of care at school age related to home oxygen status. *Eur J Pediatr*. 170(8): 969–75.
- Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. (2000). Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992–1995. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 154(7): 725–31.
- Iyengar A, Davis JM. (2015). Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pharmacology*. 6: 1–7.
- Jobe AH, Bancalari E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 163: 1723–9.
- Jobe AH. (1999). The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 46(6): 641–3.
- Jobe AH. (2006). The new BPD. *NeoReviews*. 7: e531–e8.
- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. (2013). Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 68(8): 760–6.
- Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B; Israel Neonatal Network. (2017). Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight. *J Pediatr*. 188: 135–41.e2.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG et al. (2013). An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 188(3): 376–94.
- Landry JS, Tremblay GM, Li PZ, Wong C, Benedetti A, Taivassalo T. (2016). Lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults born prematurely: a cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 13(1): 17–24.
- Lodha A, Sauve R, Bhandari V, Tang S, Christianson H, Bhandari A et al. (2014). Need for supplemental oxygen at discharge in infants with bronchopulmonary dysplasia is not associated with worse neurodevelopmental outcomes at 3 years corrected age. *PLoS One*. 9(3): e90843.
- MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, Hariharan S, Kamstra B, Hendson L, et al. (2016). Altered breathing mechanics and ventilatory response during exercise in children born extremely preterm. *Thorax*. 71(11): 1012–9.
- Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. (2000). Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 42(1): 53–60.
- Martinez FD. (2016). Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 375: 871–8.
- Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. (2012). Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev*. 88: 509–515.
- Newman JB, Debastos AG, Batton D, Raz S. (2011). Neonatal respiratory dysfunction and neuropsychological performance at the preschool age: a study of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neuropsychology*. 25(5): 666–78.
- O'Shea TM, Goldstein DJ, deRegnier RA, Sheaffer CI, Roberts DD, Dillard RG. (1996). Outcome at 4 to 5 years of age in children recovered from neonatal chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol*. 38(9): 830–9.

35. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR et al. (2015). Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 372(4): 331–40.
36. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. (2003). Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 289(9): 1124–9.
37. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. (2015). Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 167(5): 982–6.e2.
38. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N et al. (2007). Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc. Med.* 161(11): 1082–7.
39. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercsmar C et al. (2003). Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics.* 112(5): e359.
40. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. (1997). A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics.* 100(6): 987–93.
41. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. (2008). Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics.* 122(2): e287–93.
42. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. (2004). Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 144(6): 799–803.
43. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC et al. (2014). Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr.* 165(2): 240–9.
44. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 126: 443–456.
45. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. (2015). Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA.* 314(10): 1039–51.
46. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. (2013). Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 172(9): 1173–80.
47. Vohr BR, Coll CG, Lobato D, Yunis KA, O'Dea C, Oh W. (1991). Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol.* 33(8): 690–7.
48. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. (2000). Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 105(6): 1216–26.
49. Walsh MC, Morris BH, Wraga LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE et al. (2005). Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr.* 146(6): 798–804.
50. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. (2003). Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 23: 451–6.
51. Walter EC, Koepsell TD, Chien JW. (2011). Low birth weight and respiratory hospitalizations in adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 46(5): 473–82.
52. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G et al. (2010). The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax.* 65(2): 165–72.

Відомості про авторів:

Добрянський Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Меньшикова Анна Олексіївна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

Борисюк Олена Петрівна — к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4384-230X>

Стаття надійшла до редакції 01.02.2019 р., прийнята до друку 30.04.2019 р.



The annual ESPNIC Summer School will happen once again in sunny Bilbao, Spain from 2nd to 4th September. The programme will cover mainly topics in the area of Nutrition, Respiratory Support, and Analgesation.

More information about how to register can be found on the event website
<https://www.symporg-registrations.com/symporg/frontend/reg/thome.csp?pageID=78983&eventID=158>