

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

**РЕСПРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

РОБОЧА ГРУПА З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», президент Асоціації неонатологів України, д.м.н., професор
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерт МОЗ України з неонатології, д.м.н., професор
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д.м.н.
Авраменко Тетяна Василівна	науковий керівник відділення акушерської ендокринології та патології розвитку плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н., професор
Бакаєва Олена Миколаївна	лікар-неонатолог Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Батман Юрій Анастасович	заступник медичного директора з неонатології пологового будинку «Лелека», д. м. н., професор
Воробйова Ірина Іванівна	завідувач відділення наукових проблем невиношування вагітності Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.
Годованець Юлія Дмитрівна	професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д. м. н., професор
Гончарь Маргарита Олександрівна	завідувач кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д.м.н., професор
Клименко Тетяна Михайлівна	завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор
Ковальова Олена Михайлівна	головний спеціаліст відділу клінічного аудиту та методології Департаменту замовлення медичних послуг та лікарсь-

ких засобів НСЗУ, д.м.н., професор

Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2»
Мавропуло Тетяна Карлівна	професор кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д.м.н.
Нікуліна Людмила Іванівна	головний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувач відділення інтенсивної терапії значно недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України
Павлишин Галина Андріївна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», д.м.н., професор
Похилько Валерій Іванович	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», д. м.н., професор
Ріга Олена Олександрівна	професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д. м. н.
Редько Ірина Іванівна	професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України", д.м.н., професор
Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Перинатальний центр м. Києва»
Яблонь Ольга Степанівна	завідувач кафедри Вінницького національного медичного університету імені Н. І. Пирогова, д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний
----------------------------	--

експертний центр МОЗ України».

Рецензенти:

Раманатан Рангасамі	професор медичної школи Кеск Університету Південної Каліфорнії, Керівник відділу неонатології Медичного центру LAC+USC, асоційований директор Центру неонатальної медицини дитячої лікарні м. Лос-Анджелес, MD, FAAP, професор
Боршевська- Корнацка Марія- Катажина	Голова Польського товариства неонатологів, Керівник клініки неонатології й інтенсивної терапії новонароджених, Варшавський медичний університет, д. м. н., професор

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

ЗМІСТ

РОБОЧА ГРУПА З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ	2
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	6
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ	7
ВСТУП	9
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ	11
1. Антенатальна допомога.....	11
2. Стабілізація стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні	13
3. Сурфактантна терапія.....	16
4. Киснева підтримка після стабілізації стану	20
5. Неінвазивна дихальна підтримка	21
6. Стратегії штучної вентиляції легень (ШВЛ).....	23
7. Біль і седация.....	27
8. Моніторинг стану дитини і підтримуюча терапія	28
9. Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин	31
10. Інші заходи	32
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ	36
Додаток 1.....	43
Стандарти застосування екзогенного сурфактанту	43
Додаток 2.....	50
Оцінювання тяжкості дихальних розладів	50
Додаток 3.....	52
Принципи корекції параметрів ШВЛ залежно від результатів дослідження газового складу крові.....	52

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

БЛД	– бронхолегенева дисплазія
ВАП	– відкрита артеріальна протока
ВЧОВ	– високочастотна осциляторна вентиляція легень
ВШК	– внутрішньошлуночкові крововиливи
ДП	– дихальна підтримка
ДР	– дихальні розлади
ДШ	– дихальні шляхи
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕТТ	– ендотрахеальна трубка
iNO	– інгаляція оксиду азоту
КВП	– канюлі з високим потоком
КЛС	– кислотно-лужний стан
КР	– кесарів розтин
МВ	– механічна вентиляція
НДП	– неінвазивна дихальна підтримка
НЕК	– некротизуючий ентероколіт
НК	– носові (назальні) канюлі
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
РКД	– рандомізовані контрольовані дослідження
РН	– ретинопатія недоношених
СН	– стійке наповнення
СРБ	– С-реактивний білок
СТДШ	– середній тиск в дихальних шляхах
ТГ	– термін гестації
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
CPAP	– створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах
INSURE	– інтубація - уведення сурфактанту - екстубація
FiO₂	– частка кисню у вдихуваній газовій суміші
Hb	– гемоглобін
HFNC	– високопотокова назальна канюля
MgSO₄	– магнію сульфат
NIPPV	– назальна вентиляція з перемінним позитивним тиском
PaO₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PaCO₂	– парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
PEEP	– позитивний тиск наприкінці видиху
PIP	– піковий тиск на вдиху
PLV	– вентиляція з обмеженим тиском
SpO₂	– насичення (сатурація) гемоглобіну киснем
VLBW	– дуже низька маса тіла
VTV	– вентиляція з контрольованим дихальним об'ємом

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Після затвердження клінічного протоколу «Надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» (2008 р.) у 2010, 2013, 2016, 2019 рр. були опубліковані чотири перегляди Європейської погоджувальної клінічної настанови щодо надання медичної допомоги новонародженим з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) [1-3]. Нові рекомендації щодо профілактики і лікування цього важливого захворювання періоду новонародженості, які були представлені у цих документах, визначили необхідність розробки нових вітчизняних медико-технологічних документів, присвячених даній проблемі.

Дана клінічна настанова є адаптацією останнього європейського документу: European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2019 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.], 2019 [3]. Враховуючи, що рекомендації робочої групи – розробника зазначених настанов – використовувались в Україні протягом останнього десятиліття, а також відсутність світових аналогів європейської клінічної настанови, цей документ використаний в якості ключового прототипу вітчизняної настанови.

Прогрес у лікуванні РДС вимагає від лікарів постійного перегляду і вдосконалення клінічної практики. Ми представляємо четверту оновлену редакцію Європейської узгодженої клінічної настанови щодо лікування РДС, над якою працювала група досвідчених європейських неонатологів і спеціаліст в галузі перинатального акушерства на основі літератури, доступної станом на кінець 2018 р. Досягнення найкращих результатів надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС включає прогнозування ризику передчасних пологів, визначення потреби і безпеки переведення вагітної (роділлі) до перинатального центру і своєчасного антенатального застосування стероїдів. Методи допомоги в пологовій залі стали більш науково обґрунтованими, зокрема, протоколи профілактики ураження легень, включаючи створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP) і поступовий підбір концентрації кисню, слід застосовувати якомога скоріше після народження. Замісна сурфактантна терапія є ключовою складовою медичної допомоги при РДС, а вдосконалені сучасні протоколи рекомендують її застосування на ранніх етапах та спрямовані на уникнення необхідності штучної вентиляції легень. Доказовість рекомендацій настанови оцінено за допомогою системи GRADE.

Розроблено також нові методи неінвазивної дихальної підтримки немовлят, які створюють додаткові можливості підвищення комфорту і зменшення кількості випадків хронічної хвороби легень. З удосконаленням технологій штучної вентиляції легень (ШВЛ) має зменшуватись ризик їх ушкодження, хоча скорочувати тривалість штучної вентиляції важливо також, призначаючи кофеїн, а за потреби, – постнатальні стероїди. Протоколи оптимізації загальних медичних заходів для немовлят з РДС також мають важливе значення, включаючи належний контроль температури тіла, адекватне

забезпечення рідиною і поживними речовинами, підтримання перфузії і раціональне використання антибіотиків – усе це є важливими детермінантами у досягненні найкращого результату.

ВСТУП

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою проблемою для передчасно народжених немовлят, незважаючи на те, що упродовж років його лікування поступово еволюціонувало, що сприяло покращенню показників виживаності найменших немовлят, але з неприйнятною частотою випадків бронхолегеневої дисплазії (БЛД), принаймні, частково у зв'язку зі зменшенням постнатального застосування стероїдів [1, 3]. Починаючи з 2006 р., група неонатологів з різних європейських країн збиралася раз на 3 роки, щоб проаналізувати дані найновішої літератури й узгодити рекомендації щодо оптимальної допомоги недоношеним немовлятам з РДС або ризиком розвитку цього захворювання, прагнучи при цьому досягнути найкращих результатів для новонароджених у Європі. Європейські узгоджені клінічні настанови з лікування РДС вперше були опубліковані у 2007 р., після чого були оновлені в 2010, 2013 і 2016 рр. та схвалені Європейською асоціацією педіатричних досліджень [2-5]. Настанови були перекладені кількома мовами, включаючи китайську [6], і, хоча першочергово вони призначались для застосування в країнах Європи, у них містяться рекомендації, які потенційно можуть бути використані будь-де, за умови, що медичні працівники мають доступ до ресурсів і досвід, необхідні для надання сучасної допомоги в інтенсивній терапії новонароджених.

Хоча первинно РДС є захворюванням, спричиненим дефіцитом сурфактанту, який у свою чергу призводить до легеневої недостатності невдовзі після народження, з удосконаленням методів лікування класичний клінічний опис РДС змінився. Рентгенологічні зображення легень типу «матове скло з повітряними бронхограмами» зрідка трапляються сьогодні завдяки ранньому застосуванню сурфактантної терапії і створенню постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР). Визначення на основі результатів аналізу газового складу крові також частіше вважаються надлишковими, оскільки лікарі перейшли до більш прагматичного підходу із застосуванням сурфактанту, використовуючи клінічне оцінювання дихальної функції та потрібних дитині концентрацій кисню на дуже ранніх стадіях розвитку захворювання. Тому важко точно визначити, скільки дітей справді хворіють на РДС. З-поміж 8156 дітей з Європи, дані яких були подані до мережі Vermont Oxford Network протягом 2017 р., статистичний код РДС був використаний у близько 80% дітей, народжених на 28-ому тижні гестації, і зростав до 90% у новонароджених з гестаційним віком 24 тижні [5]. Сурфактант вводили 55% немовлят, які народилися з дуже низькою масою тіла (VLBW), 27% – у пологовій залі, 29% – після 2 год віку, що дає змогу припустити, що сурфактанти досі застосовуються з профілактичною метою. Статистичний код хронічної хвороби легень (або БЛД) був використаний у 18% немовлят, які народилися з VLBW, у Європі.

В Україні РДС є також актуальною і важливою проблемою, з якою насамперед пов'язані показники захворюваності і смертності передчасно народжених дітей, а також основні видатки на виходжування цієї групи новонароджених найвищого перинатального ризику. За даними офіційної

статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2017 р. становила 185 на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень цього захворювання помирає основна частка пацієнтів сучасних вітчизняних відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Метою надання медичної допомоги при РДС є забезпечення лікувально-профілактичних заходів, які максимально збільшують виживання, одночасно мінімізуючи можливі негативні наслідки, включаючи БЛД. Чимало стратегій і методів профілактики і лікування РДС досі вивчаються у клінічних дослідженнях, однак, результати багатьох нових досліджень включено в оновлені систематичні огляди. Ця настанова оновлює чотири попередні версії рекомендацій за підсумками критичного перегляду найсучасніших доказів, наявних на кінець 2018 р. Ми знову використали формат узагальнення відповідних стратегій надання медичної допомоги з наступним формулюванням обґрунтованих клінічних рекомендацій з використанням системи GRADE, яка відображає думку авторів стосовно сили доказів для кожної з рекомендацій [6]. Якість доказів і силу рекомендацій коротко викладено у Таблиці 1.

Таблиця 1. Якість доказової бази і сила рекомендацій

Якість доказів	
Висока	A
Середня	B
Низька	C
Дуже низька	D
Сила рекомендацій	
Сильна рекомендація застосовувати втручання	1
Слабка рекомендація застосовувати втручання	2

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Антенатальна допомога

Брак антенатальної допомоги підвищує ризик смерті або тяжкої захворюваності [9]. Загалом не існує ефективних засобів запобігання самовільним або елективним передчасним пологам. Проте, у вагітних жінок з підвищеним ризиком самовільних передчасних пологів, у зв'язку з передчасними пологами в анамнезі або встановленням наявності короткої шийки матки, застосування прогестерону було пов'язано зі зниженням частоти передчасних пологів і перинатальної смертності [10, 11]. Планове вимірювання довжини шийки матки може бути рекомендоване у групах з ризиком передчасних пологів, але не в популяціях із загальним низьким ризиком та/або дуже низькою частотою короткої шийки матки [12]. Цервікальний серкляж (накладання шва на шийку матки) також може зменшити частоту передчасних пологів у групі одноплідних вагітностей з підвищеним ризиком [13]. Наразі проблема полягає у ранньому виявленні вагітностей з високим рівнем ризику та прагненні до ефективного запобігання передчасним пологам.

Заходи, спрямовані на запобігання РДС і покращення результатів його лікування, розпочинаються до народження дитини. Часто існують ознаки загрози передчасних пологів, і в такій ситуації можна розглядати можливість втручання, здатних продовжити термін вагітності або зменшити ризик несприятливих наслідків шляхом «підготування» плода.

Вимірювання довжини шийки матки у поєднанні з аналізом на біомаркер може допомогти визначити жінок з фактичним ризиком пологів протягом найближчих 7 днів і дозволить раціональніше застосувати антенатальні втручання [14]. Надзвичайно недоношених дітей з ризиком РДС слід транспортувати ще внутрішньоутробно до високоспеціалізованих центрів, де персонал володіє потрібними знаннями, навичками і досвідом; найкращі результати досягаються для дітей, народжених у центрах з високою пропускною здатністю для немовлят, які народжуються з VLBW [15]. У разі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) призначення антибіотиків може відтермінувати передчасні пологи і знизити неонатальну захворюваність, хоча слід уникати застосування коамоксиклаву через зв'язок з підвищеним ризиком розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) [16]. Застосування магнію сульфату ($MgSO_4$) у жінок з неминучими передчасними пологами зменшує частоту дитячого церебрального паралічу у віці 2 років приблизно на 30% [17], хоча користь у більш тривалому періоді менш очевидна [18]. Токолітичні препарати можна застосовувати протягом короткого часу, щоб відтермінувати передчасні пологи та зробити можливим безпечне переведення до перинатального центру або завершення курсу антенатальної стероїдопрофілактики, хоча токолітики не мають безпосереднього позитивного ефекту на плід [19]. Зважаючи на їхню обмежену цінність, слід розглядати застосування лише тих препаратів, які є безпечними для матері, тобто антагоністи окситоцину або блокатори кальцієвих каналів [20].

Один курс антенатальних кортикостероїдів, які вводять матерям з очікуваними передчасними пологами, покращує виживаність, знижує ризик РДС, НЕК і внутрішньошлуночкових крововиливів і, вочевидь, не пов'язаний з будь-якими значними побічними ефектами для матері або короткостроковими побічними ефектами для плода [21]. Антенатальна кортикостероїдна терапія рекомендується при всіх вагітностях із загрозою передчасних пологів до 34 тижнів гестації, коли передбачається активна допомога новонародженому. Хоча дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо дітей <25 тижнів гестації обмежені, обсерваційні дослідження підтверджують концепцію, відповідно до якої антенатальне призначення кортикостероїдів у поєднанні з іншими активними практиками медичної допомоги знижує смертність серед дітей від 22 тижнів гестації [22]. У випадках пологів між 34 і 36 тижнем гестації антенатальне призначення стероїдів також знижує ризик короткострокової респіраторної захворюваності, але не смертності; водночас існує підвищений ризик гіпоглікемії новонароджених [23]. Дані довгострокового подальшого спостереження цілком обнадійливі, хоча неповні і поверхневі [24], а з огляду на можливість довгострокових побічних ефектів, наразі стероїди не рекомендовані жінкам зі спонтанними передчасними пологами після 34 тижнів гестації [25]. У разі введення перед плановим кесаревим розтином (КР) аж до 39-ти тижнів вагітності вони знижують ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених, хоча кількість вагітних, яким потрібно призначити стероїди, щоб отримати один позитивний результат, перевищує 20, а дані подальших спостережень за доношеними новонародженими, які зазнали впливу антенатальних стероїдів, обмежені [26]. Оптимальна тривалість періоду від початку терапії стероїдами до народження дитини становить більше 24 год і менше 7 днів; якщо вона перевищує 14 днів, користь зменшується. Позитивні ефекти першої дози антенатальних стероїдів спостерігаються протягом декількох годин, тому дилатація пізньої стадії не має бути причиною для утримання від терапії; теж саме може бути актуально для $MgSO_4$ [27]. Триває дискусія щодо необхідності повторного введення стероїдів через 1 або 2 тижні після першого курсу жінкам із загрозою передчасних пологів. Такі повторні курси знижують ризик підтримки дихання. Однак вони знижують розвиток плода, а повторні дози не знижують ризик смерті або інших серйозних медичних проблем. При довгостроковому подальшому спостереженні не спостерігалось виникнення нейросенсорних порушень, але дані щодо потенційних більш тривалих небажаних ефектів відсутні [28, 29]. ВООЗ рекомендує розглядати можливість застосування одного повторного курсу стероїдів, якщо передчасні пологи не відбуваються протягом 7 днів після початкового курсу та якщо існує високий ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів [30]. Малоймовірно, що повторні курси стероїдів після 32 тижнів гестації покращать результат [31].

Стероїди – це сильнодіючі препарати з великою кількістю потенційних побічних ефектів, але вони покращують результат, якщо їх застосовувати належним чином. Інакше, можуть переважати побічні ефекти, такі як

порушення росту плода і плаценти, апоптоз у мозку і підвищений інфекційний ризик. Застосування стероїдів слід зменшувати за допомогою адекватної оцінки ризику передчасних пологів й уникнення раннього планового КР. У деяких випадках, якщо потрібен ранній КР, визначення ступеня зрілості легень плода може бути кращим, ніж введення стероїдів усім жінкам [32]. Мало доказів на користь того, що народження недоношених немовлят шляхом КР замість вагінальних пологів покращує результати.

Рекомендації

1. Матерів з високим ризиком передчасних пологів у терміні вагітності <28-30 тижнів слід переводити до перинатальних центрів, персонал яких має досвід надання медичної допомоги новонародженим з РДС (C1).

2. Один курс антенатальних кортикостероїдів слід пропонувати всім жінкам із загрозою передчасних пологів, починаючи від моменту, коли дитина вважається потенційно життєздатною, до повних 34 тижнів гестації, в ідеалі, принаймні за 24 год до пологів (A1).

3. Один повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо після першого курсу минуло 1-2 тижні, а термін гестації на момент виникнення нових акушерських показань до народження становить <32 тижнів (A2).

4. $MgSO_4$ слід вводити жінкам з неминучими передчасними пологами до 32 тижнів гестації (A2).

5. У жінок із симптомами передчасних пологів слід розглядати можливість вимірювання довжини шийки матки і визначення рівня фібронектину, щоб запобігти непотрібному застосуванню токолітичних препаратів та/або антенатальних стероїдів (B2).

6. Слід розглядати необхідність короткострокового застосування токолітичних препаратів у випадках ранніх передчасних пологів, щоб сприяти завершенню повного курсу антенатальних кортикостероїдів та/або транспортуванню вагітної/роділлі до перинатального центру (B1).

2. Стабілізація стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні

При веденні дітей, які народилися з асфіксією та мають гіпоксію, що потребують термінового відкриття дихальних шляхів та наповнення легень для відновлення серцевого викиду, слід користуватися Європейською настановою з реанімації [33]. Недоношені діти з РДС зазвичай у перехідному стані намагаються дихати самостійно [34], хоча у подальшому можуть мати труднощі з підтриманням достатньої альвеолярної аерації. У більшості випадків надання медичної допомоги при РДС бажаним терміном є «підтримка при перехідному стані», а не «реанімація», а новонародженим слід дозволяти поступово завершити адаптацію, і, за можливості, піддавати їх мінімальній кількості втручань, які можуть зашкодити [35]. Народження визначається, коли плід цілком виходить з матки, від цього моменту має починатися відлік часу.

Час перетискання пуповини – це важливий перший крок. Перетискання пуповини до аерації легень призводить до раптового тимчасового зменшення фракції викиду лівого шлуночка. Відтерміноване «фізіологічне» перетискання після наповнення легень повітрям сприяє більш врівноважених адаптації і нижчій брадикардії у тваринних моделях [36]. В Австралійському дослідженні плацентарної трансфузії було рандомізовано 1600 дітей <30 тижнів гестації у групу негайного перетискання пуповини або групу пізнього перетискання пуповини (через 60 секунд після народження або пізніше) [37]. Однак навіть таке велике дослідження було недостатньо потужним для визначення різниці в первинному результаті смерті або серйозної захворюваності. Поєднання цих даних у мета-аналізі з іншими дослідженнями показує значне зниження смертності у стаціонарах для недоношених дітей, у яких було відтерміновано перетискання пуповини [38]. Спеціалізоване реанімаційне обладнання, призначене для підтримки температури тіла, робить можливим забезпечення розширеної реанімації з неущожденою пуповиною [39]. Відтискання («зціджування») пуповини може бути альтернативою пізньому перетисканню пуповини у невідкладних ситуаціях [40]. Два рандомізовані дослідження, що включали 255 немовлят <33 тижнів гестації, пропонували широке підтвердження того, що короткострокові результати в цілому еквівалентні [41], а одне дослідження віддалених результатів запропонувало кращі когнітивні та мовні оцінки у пацієнтів, рандомізованих до групи «зціджування» [42]. Проте, дослідження на тваринах показують, що «зціджування» пуповини викликає значні гемодинамічні порушення, а нещодавнє клінічне дослідження показало чотириразове збільшення частоти виникнення тяжкої внутрішньошлуночкової кровотечі при «зцідженні» пуповини у порівнянні з відтермінуванням перетискання пуповини у недоношених дітей, що ставить під сумнів безпечність цієї процедури [43]. Після народження дитину слід помістити у прозорий поліетиленовий мішок і перенести під джерело променевого тепла для підтримки температури тіла (див. нижче).

Стимуляція немовляти під час стабілізації сприяє встановленню регулярного дихання [44]. Дітям, які дихають самостійно, слід розпочати СРАР, а не інтубувати в пологовій залі для зниження ризику розвитку БЛД [45]. Рутинне відсмоктування слизу з дихальних шляхів (ДШ) перед початком СРАР не несе користі [46]. Ідеальний рівень СРАР невідомий, але в більшості досліджень використовувалися рівні щонайменше 6 см H₂O, а у деяких навіть до 9 см H₂O. Використання більш високого тиску до 20-25 см H₂O протягом приблизно 10-15 секунд при ініціюванні дихання (стійке наповнення – СН) досліджували як спосіб уникнення інтубації; однак клінічні випробування розчарували, не продемонструвавши очевидного значення СН [47]. Дослідження ефективності наповнення легень новонароджених повітрям (Sustained Aeration of Infant's Lungs, SAIL) було припинене достроково через надмірні показники ранньої смертності у дітей, яким виконували втручання [48], і до подальшого аналізу наявних даних СН слід використовувати тільки в клінічних дослідженнях. Потреба застосовувати контрольоване ефективне

CPAP від народження визначає переваги Т-пристрою порівняно з реанімаційним мішком [49], а початкову стабілізацію можна забезпечувати за допомогою лицьової маски або коротких назальних канюль [50]. Монотерапія CPAP є оптимальною, а рутинне застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) з позитивним тиском не рекомендується [51], хоча обережна ШВЛ може знадобитися новонародженим з апное або брадикардією. Нагрівання і зволоження газів, що використовуються для стабілізації, є ідеальним з точки зору запобігання втраті тепла [52]. Негайне обгортання поліетиленовим мішком під джерелом променевого тепла також знижує втрату тепла [53], а підвищення температури навколишнього середовища в пологовому приміщенні приблизно до 26°C також рекомендується для немовлят менше 28 тижнів гестації [33]. Підігрітий зволожений кисень, що надходить через високопотокową назальну канюлю (HFNC), також вивчався як первинний режим дихальної підтримки, але він поступався CPAP з точки зору невдачі, а діти, рандомізовані до груп HFNC, часто потребували порятунку за допомогою CPAP для запобігання інтубації [54].

Оцінка частоти серцевих скорочень (ЧСС) важлива для визначення рівня благополуччя дитини під час адаптації. ЧСС <100/хв протягом >2 хв у перші 5 хв після народження пов'язана з 4,5-кратним збільшенням рівня смертності [55]. Моніторинг ЧСС може здійснюватися за допомогою стетоскопа, електрокардіографії, пульсоксиметрії або фотоплетизмографії. Затримка у сигналах пульсоксиметрії часто становить до однієї хвилини. При визначенні ЧСС під час адаптації аускультация стетоскопом може бути не настільки точною, як електрокардіографія (ЕКГ); однак для більшості відділень ЕКГ наразі не є загальнодоступною [56].

За умови, що ЧСС є задовільною, метою є, коли можливо, імітування нормальних показників сатурації, виміряне на правому зап'ясті шляхом пульсоксиметрії з насиченням, яке поступово зростає з приблизно 60-90% за перші 10 хв після народження. Тому мають бути доступні змішані повітря/кисень. У доношених немовлят, які потребують реанімації, смертність знижується при використанні фракції інспіраторного кисню (FiO_2) 0,21, а не 1,0 [57]. Є докази підвищеного оксидантного стресу на початку терапії недоношених новонароджених 100% киснем; однак досі існує невизначеність щодо довгострокових наслідків сильного або слабого впливу кисню при народженні у недоношених дітей [58]. Неекспериментальні дослідження викликали занепокоєння щодо початку терапії повітрям у надзвичайно недоношених дітей через гірше одужання після брадикардії та підвищення смертності у дітей з надзвичайно малою масою тіла [59]. Більш того, комбінація брадикардії (<100/хв) і нижчого SpO_2 (<80%) протягом перших 5 хв пов'язана зі смертю або внутрішньочерепною кровотечею [60]. Проводяться подальші дослідження для вирішення цього питання. В даний час відомо, що при поступовому підборі концентрації кисню для більшості немовлят кінцеве значення становить приблизно 30-40% кисню до 10 хвилини, тому ми вважаємо, що у недоношених дітей <28 тижнів гестації доцільно починати з

використання приблизно 30% кисню, поки не буде доступно більше доказів [61]. Дітям з терміном гестації 28-31 тижнів рекомендується 21-30% кисню [62].

Лише меншість дітей мають потребувати інтубації для стабілізації стану. При необхідності інтубації правильність встановлення ендотрахеальної трубки можна швидко перевірити за допомогою аускультації і колориметричного визначення наявного CO_2 перед введенням сурфактанту, що в більшості випадків можна зробити до рентгенографічного підтвердження наявності РДС.

Рекомендації

1. Слід відтермінувати перетискання пуповини щонайменше на 60 секунд, щоб сприяти плацентарно-фетальній трансфузії (**A1**).

2. Стан дітей, які дихають самостійно, стабілізують за допомогою СРАР (щонайменше 6 см H_2O) через маску або назальні канюлі (**B1**). Не використовувати ТР, оскільки тривалий сприятливий вплив відсутній (**B1**). У дітей зі стійкою відсутністю самостійного дихання або брадикардією слід застосовувати обережні наповнення легень з піковим тиском на вдиху (PIP) близько 20-25 см H_2O .

3. Концентрацію кисню під час реанімації слід регулювати за допомогою змішувача. Початкова концентрація кисню FiO_2 30% потрібна дітям з терміном гестації <28 тижнів, 21-30% – прийнятна для дітей з терміном гестації 28-31 тижнів, 21% – для дітей з терміном гестації 32 тижні і більше. Потребу збільшувати або зменшувати концентрацію кисню FiO_2 слід визначати за даними пульсоксиметрії (**B2**).

4. Для дітей з терміном гестації <32 тижнів слід досягати концентрації SpO_2 80% або більше ($\text{ЧСС} > 100$ уд/хв.) за 5 хвилин (**C2**).

5. Інтубувати трахею слід у немовлят, стан яких не покращився після ШВЛ з позитивним тиском за допомогою лицьової маски або назальних канюль (**A1**). Новонародженим, які у комплексі стабілізаційних заходів потребують інтубації, потрібно вводити сурфактант (**B1**).

6. Щоб знизити ризик гіпотермії під час надання початкової допомоги у пологовій залі дітям з терміном гестації <28 тижнів, слід застосовувати поліетиленові мішки або оклюзійне обгортання під джерелом променевого тепла (**A1**).

3. Сурфактантна терапія

Сурфактантна терапія відіграє важливу роль у наданні медичної допомоги при РДС, оскільки вона зменшує ризик пневмотораксу і покращує виживаність. Однак інтратрахеальне введення вимагає навичок і може завдати шкоди, зокрема, якщо легені новонародженого зазнають впливу неконтрольованого позитивного тиску. До 2013 р. профілактичні сурфактанти рекомендували для найменших новонароджених, оскільки вони покращували виживаність в клінічних випробуваннях часів, що передували застосуванню СРАР [63]. Після 2013 р., при збільшеному антенатальному застосуванні стероїдів і ранньому застосуванні СРАР, результати найкращі, якщо застосування сурфактанту залишають для дітей, які мають клінічні ознаки РДС, а у найменших дітей

ранній початок СРАР може допомогти уникнути шкідливих наслідків інтубації та ШВЛ під час перехідної фази. Загальна мета полягає в тому, щоб за можливості уникнути інвазивної ШВЛ, уводячи сурфактант за наявності РДС якомога скоріше, якщо це визнано необхідним.

Методи введення сурфактанту

Введення сурфактанту вимагає досвідченого фахівця, що зможе інтубувати трахею і, за потреби, розпочати ШВЛ. Донедавна в переважній більшості клінічних випробувань сурфактантів застосовувалося струминне введення сурфактанту через ендотрахеальну трубку з короткочасною ручною вентиляцією або ШВЛ з позитивним тиском, за яким відбувався період відлучення від ШВЛ по мірі податливості легень до розтягування. Метод IN-SUR-E (інтубація – введення сурфактанту – екстубація на СРАР) дозволяє вводити сурфактант без продовження ШВЛ, його було схвалено раніше, оскільки він може знизити БЛД [64]. Протягом останніх десяти років було описано нові методи введення сурфактанту з використанням тонкого катетера, уведеного до трахеї під прямою або відео-ларингоскопією, під час перебування дитини на СРАР із самостійним диханням, у такий спосіб уникаючи вентиляції з позитивним тиском. Спеціалізовані катетери, розроблені для цього методу, відомі як LISA («менш інвазивне» введення сурфактанту), доступні у продажу. З часів клінічної настанови 2016 р. були проведені подальші рандомізовані дослідження та мета-аналізи, що порівнювали ці методи. Вони свідчать про те, що LISA переважає з точки зору зниження потреби в ШВЛ і комбінованого результату смерті або БЛД [65]. Однак ці мета-аналізи включають деякі дослідження, відкриті до систематичної помилки, і можуть бути непридатними для включення до більш суворого систематичного огляду.

Тим не менш, дослідження більш високої якості, такі як з Німецької мережі новонароджених, показують тенденції до покращення на користь LISA, і доцільно рекомендувати його як оптимальний метод введення сурфактантів для дітей, які дихають самостійно, стан яких стабілізовано на СРАР. Деякі відділення також використовують стратегії профілактичного LISA для найменших дітей, хоча це ще не було випробувано в РКД [66]. Однією з переваг LISA є те, що зникає спокуса продовжувати ШВЛ після сурфактанту. Це ускладнює питання седації для процедури. Вважається належною практикою уникання дискомфорту під час планової інтубації за допомогою седативного або анальгетичного засобу, такого як фентаніл, пропофол або мідазолам (див. далі). Використання низькодозованих седативних препаратів до ларингоскопії для процедури LISA є технічно здійсненним, завдасть дитині менше незручностей, але збільшить ризик невдачі СРАР [67]. Наразі немає чіткої відповіді про те, чи потрібно проводити рутинну седацію для LISA; неонатологи мають вирішувати це самостійно.

Сурфактант, що вводиться розпиленням за допомогою небулайзера, буде дійсно неінвазивним. З розвитком вібраційних мембранних небулайзерів можна атомізувати сурфактант, хоча лише одне клінічне дослідження показало, що розпилення сурфактанту при СРАР знижує потребу в ШВЛ у порівнянні з

CPAP окремо, це спостереження обмежувалося підгрупою більш зрілих дітей 32-33 тижнів гестації [68]. Подальші дослідження розпилення за допомогою небулайзерів тривають. Сурфактант також вводили за допомогою ларингеальної маски, і одне клінічне дослідження показало, що це знижує потребу в інтубації та ШВЛ [69]. Проте, розмір наявних в даний час ларингеальних масок обмежує використання методу для відносно зрілих недоношених дітей, і не рекомендується рутинне використання для менших дітей з найбільшим ризиком БЛД [70]. Фарингеальне відкладання сурфактанту при пологах також вивчають у клінічних дослідженнях.

Коли застосовувати сурфактантну терапію?

Якщо інтубація необхідна як частина стабілізації, сурфактант слід вводити негайно, оскільки основною метою уникнення профілактики сурфактантом є уникнення інтубації. Багато недоношених немовлят успішно перейдуть на CPAP. У дітей з РДС розвиватиметься захворювання легень, що прогресивно погіршуватиметься, що клінічно проявлятиметься як підвищення частоти дихання, западання груднини і збільшення потреби в кисні для підтримки нормального насичення. Самостійне одужання зазвичай починається через 48-72 год, а деякі діти з легкою формою захворювання можуть обходитися без сурфактанту, тим самим уникаючи дискомфорту ларингоскопії і потенційних шкідливих наслідків інтубації. Ранні дослідження показали, що більш раннє введення сурфактанту в ході захворювання більш ефективно, ніж пізніше введення, з точки зору зниження витоків повітря [71] і уникнення ШВЛ, якщо використовується методика IN-SUR-E [72]. Це створює дилему для неонатологів. В даний час тяжкість РДС може бути визначена лише клінічно за допомогою комбінації визначення FiO_2 для підтримки нормальних сатурацій в поєднанні з оцінкою дихальної функції і ступеня аерації легень на рентгенограмі грудної клітки, на які може впливати CPAP. Ультразвукове дослідження легень може бути корисним доповненням до прийняття клінічних рішень у досвідчених руках, при РДС легені мають специфічний вигляд, який може бути диференційований від інших поширених розладів дихання новонароджених [73], і воно має потенціал для зниження впливу рентгеновського опромінення [74]. Експрес-тести для точного визначення наявності або відсутності сурфактанту в аспіраті шлунка наразі вивчаються в клінічних випробуваннях [75]. Клінічні настанови 2013 р. пропонували вводити сурфактант при $\text{FiO}_2 > 0,30$ для дуже незрілих дітей і $> 0,40$ для більш зрілих дітей на основі порогів, які використовувалися в ранніх клінічних дослідженнях. Неінтервенційні дослідження підтвердили, що FiO_2 , що перевищує 0,30 у перші години після народження у дітей на CPAP, є достатньо гарним тестом для прогнозування подальшої невдачі CPAP [76]. Тому рекомендується, щоб поріг $\text{FiO}_2 > 0,30$ використовувався для всіх дітей з клінічним діагнозом РДС, особливо на ранній стадії загострення захворювання.

Може виникнути потреба повторного введення сурфактанту. Клінічні дослідження, у яких порівнювали багаторазові дози з одноразовою дозою, продемонстрували меншу кількість витоків повітря, хоча їх проводили за часів,

коли підтримку забезпечували за допомогою ШВЛ. Сьогодні підтримка значної кількості немовлят забезпечується за допомогою неінвазивної вентиляції, навіть за потреби у сурфактанті. Застосування вищої початкової дози 200 мг/кг порактанту альфа дозволить мінімізувати потребу повторного введення [77]. Прогнозування невдачі IN-SUR-E за допомогою клінічних критеріїв і газового складу крові, скоріше за все, буде неефективним, може допомогти визначити популяцію, для якої доцільнішим було би продовження ШВЛ із одночасним застосуванням сурфактанту [78, 79].

Препарати сурфактанту

Перелік сурфактантів, які наразі доступні в Європі, наведено у Таблиці 2. Синтетичні сурфактанти, які містять аналоги SP-B і SP-C, у даний час також проходять оцінку в клінічних дослідженнях [80]. Сурфактанти тваринного походження порівнювали у систематичних оглядах [77]. Більшість прямих порівняльних досліджень вказує на те, що сурфактанти мають аналогічну ефективність при застосуванні у аналогічних дозах; однак, існує перевага за показниками виживаності, якщо порівнювати застосування 200 мг/кг порактанту альфа зі 100 мг/кг берактанту або 100 мг/кг порактанту альфа для терапії РДС [77]. Сурфактант у комбінації з будесонідом значно знижує ризик БЛД [81], хоча знадобляться додаткові більші дослідження з довгостроковим подальшим спостереженням, перш ніж цю комбінацію можна буде рекомендувати [82].

Таблиця 2. Препарати сурфактанту (тваринного походження), ліцензовані в Європі у 2019 р.

Непатентована назва	Комерційна назва	Джерело	Виробник	Доза (об'єм)
Берактант (Beractant)	Сурвант [®] (Survant [®])	Бичачий	«Росс Лабораторіз» (Ross Laboratories) (США)	100 мг/кг/дозу (4 мл/кг)
Бовактант (Bovactant)	Альвеофакт [®] (Alveofact [®])	Бичачий	«Ліомарк» (Lyomark) (Німеччина)	50 мг/кг/дозу (1,2 мл/кг)
Порактант альфа (Poractant alfa)	Куросурф [®] (Curosurf [®])	Свинячий	«Чісі Фармaceutічі» (Chiesi Farmaceutici) (Італія)	100-200 мг/кг/дозу (1,25-2,5 мл/кг)

Коментар Робочої групи

Слід зазначити, що згідно з міжнародною класифікацією лікарських засобів ВООЗ ATC/DDD для легеневих сурфактантів природнього походження

визначеною міжнародною непатентованою назвою є *Natural phospholipids* – Природні фосфоліпіди, код R07AA02.

Станом на 01.12.2020 в Україні наявні такі легеневі сурфактанти з міжнародною непатентованою назвою Природні фосфоліпіди:

Генерична назва	Торгова назва	Рекомендована доза	Кількість фосфоліпідів у флаконі	Відповідна кількість препарату
Poractant	Куросурф	100-200 мг/кг (1,25-2,5 мл/кг)	120 мг	1,5 мл
Beractant	Сурванта	100 мг/кг (4 мл/кг)	100 мг	4 мл

Рекомендації

1. Новонародженим з РДС слід вводити сурфактанти тваринного походження (A1).

2. Політика раннього лікувального застосування сурфактантів має бути стандартною (A1), однак існують випадки, коли сурфактант слід вводити в пологовій залі, наприклад, тим новонародженим, які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану (A1).

3. Новонародженим з РДС слід вводити сурфактант з лікувальною метою на ранній стадії захворювання. Рекомендований протокол передбачає введення сурфактанту дітям, стан яких погіршується при $FiO_2 > 0,30$ при тиску принаймні 6 см H_2O на CPAP (B2).

4. Порактант альфа в початковій лікувальній дозі 200 мг/кг є клінічно ефективнішим, ніж 100 мг/кг порактанту альфа або 100 мг/кг берактанту як резервної терапії (A1).

5. LISA є бажаним методом введення сурфактанту для дітей, які самостійно дихають на CPAP, за умови, що клініцисти мають досвід проведення цього методу (B2).

6. Другу, а іноді і третю дозу сурфактанту слід вводити при наявності ознак розвитку РДС, зокрема, якщо присутня стійка потреба у кисні та було виключено інші проблеми (A1).

4. Киснева підтримка після стабілізації стану

За останні 3 роки мало що змінилося з точки зору вдосконалення попередніх рекомендацій щодо цільових рівнів насичення киснем на основі даних спільного проекту NeOProm [83]. Рівень сатурації в нижчому цільовому діапазоні (85-89% у порівнянні з 91-95%) знижує ризик ретинопатії недоношених (РН, ROP) тяжкого ступеня, але за рахунок збільшення смертності (відносний ризик (BR) 1,17; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04-1,31), і НЕК. Отже, рекомендації залишилися незмінними, орієнтуючись на сатурацію між 90 і 94% з встановленням сигналів тривоги пульсоксиметра на відмітках 89% і 95%, хоча було визнано, що ідеальні цільові рівні насичення киснем досі невідомі [84]. Епізоди переривчастої гіпоксемії та брадикардії пов'язані з

підвищеним ризиком пізньої смерті або інвалідності у віці 18 місяців, їх слід уникати, якщо це можливо [85]. Нещодавне підвищення цільових рівнів насичення киснем пов'язане зі збільшенням потреби в лікуванні РН [86], а в Швеції ефект підвищеного ризику РН звів нанівець чутливість поганого постнатального росту для прогнозування РН [87]. Сервоконтрольовані алгоритми насичення киснем тепер достатньо розвинені для підтримки сатурації в межах цільового діапазону більшість часу як у дітей на ШВЛ, так і у тих, хто отримує неінвазивну дихальну підтримку, хоча жодне дослідження не мало достатньої потужності для визначення того, чи існують якісь сприятливі впливи на результат [88, 89].

Рекомендації

1. У недоношених немовлят, які отримують кисень, потрібно підтримувати сатурацію у межах 90-94% **(B2)**.
2. Сигнали тривоги пульсоксиметра слід встановити на відмітках 89% і 95% **(D2)**.

5. Неінвазивна дихальна підтримка

Нещодавно було підкреслено, що недоношеним дітям слід надавати медичну допомогу без ШВЛ, якщо це можливо, і якщо існує потреба у ШВЛ, мінімізувати час використання ендотрахеальної трубки. Використання неінвазивної дихальної підтримки зросло з розширенням методів її досягнення, але часто існує брак доказів для визначення того, який метод є найбільш ефективним. СРАР використовується вже понад 40 років, ранні дослідження показують, що вона покращує оксигенацію, регулює дихання і ефективно знижує повторну інтубацію після екстубації [90]. СРАР тепер рекомендується як оптимальний перший режим дихальної підтримки, хоча в клінічних випробуваннях досліджуються інші способи неінвазивної підтримки від народження [91].

СРАР передбачає постачання ідеально підігрітого і зволоженого газу з вимірюваним і контрольованим тиском. Цей тиск передається за допомогою пристрою, такого як коротка назальна канюля або маска, який щільно прикладають до обличчя, щоби створити герметичний контакт. Тиск, що передається в носоглотку, зазвичай підтримується на рівні 5-9 см H₂O, забезпечуючи кілька теоретичних переваг, включаючи дію на верхні ДШ за принципом «пневматичної шини», підтримку газового об'єму легень і запобігання колапсу альвеол наприкінці видиху [92]. Більш високий тиск покращує оксигенацію, але потенційно підвищує ризик витoku повітря. Використання підводного ущільнення для створення тиску, або апарату штучної вентиляції легень з підтриманням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах з барботажем (бульбашковим) зволожувачем (Bubble СРАР), створює невеликі коливання навколо встановленого тиску, що, на думку декого, пропонує додаткову перевагу [93].

Використання помпи потоку для генерування СРАР має теоретичну перевагу розвантаження експіраторної дихальної роботи (ефект Коанда), хоча

не було виявлено важливих клінічних відмінностей між пристроями, що використовуються для забезпечення СРАР, але простота систем апаратів штучної вентиляції легень з підтриманням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах з барботажем (бульбашковим) зволожувачем дозволяє використовувати їх в регіонах з низьким рівнем доходів населення [94]. Дослідження порівняння пристроїв не показують відмінностей між назальними канюлями і короткими глотковими трубами для початкової стабілізації в пологовій залі [50], але при тривалому застосуванні назальні маски можуть бути найбільш ефективними [95]. Всі пристрої СРАР несуть ризик деформації обличчя і травмування анатомічних структур носа. При відлученні маленьких дітей від СРАР поступове скорочення, а не раптове припинення тиску призводить до більшої ймовірності відлучення з першої спроби [96].

Дворівневе СРАР (або ВІРАР) – це альтернативний варіант СРАР, що використовує невеликі перепади тиску між фазами вдиху і видиху. Дворівневе СРАР зазвичай забезпечується за допомогою драйверів потоку СРАР, які генерують низький піковий тиск на вдиху (PIР) близько 9-11 см H_2O , зазвичай використовуючи відносно низькі частоти близько 20 і тривалий інспіраторний час близько 0,8 секунд. Незважаючи на популярність, не існує доказів того, що дворівневе СРАР має будь-яку суттєву перевагу порівняно зі звичайним СРАР, а будь-які клінічні відмінності можуть просто відображати вищий загальний середній тиск у дихальних шляхах [97]. Сучасні апарати ШВЛ з давачами потоку і тиску також забезпечують назальну вентиляцію з перемінним позитивним тиском (NIPPV), використовуючи тиск, подібний до тиску при інвазивній ШВЛ. Таке дихання може бути синхронізоване з дихальними зусиллями за допомогою черевної капсули або шляхом виявлення малих змін тиску в контурі. Нещодавні мета-аналізи досліджень, в яких NIPPV використовувалася як альтернатива СРАР після екстубації, показують, що вона знижує потребу у повторній вентиляції та витoki повітря, але без жодного зменшення БЛД [98]. Синхронізація носової вентиляції може забезпечити найкращі результати. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати NIPPV як основний режим дихальної підтримки в пологовій залі. Назальні пристрої також використовувалися при високочастотній осциляторній вентиляції (ВЧОВ, HFOV), але результати були непереконливими [99, 100].

Підігріті зволожені високопотоків назальні канюлі (HFNC) все частіше використовуються як альтернатива СРАР. За допомогою HFNC підігрітий/зволожений газ (суміш кисень-повітря) постачається до ніздрів за допомогою носових катетерів, які спеціально розроблені для того, щоб не оклюдувати ніздрі, як правило, при потоках від 2 до 8 л/хв., при цьому відлучення залишається низьким і залежить від роботи дихання, а швидкість потоку клінічно визначається за FiO_2 [101]. Незважаючи на те, що величина тиску незмінно генерується в носоглотці, основний спосіб дії, ймовірно, стосується кондиціонування газу та вимивання CO_2 з мертвого простору носоглотки. У клінічних дослідженнях HFNC в цілому еквівалентні СРАР для немовлят >28 тижнів гестації, яких відлучають від ШВЛ, з більшою легкістю

використання і меншим травмуванням носа, хоча для менших дітей існує менше доказів [102]. Центри, знайомі з використанням HFNC, стверджують, що з досвідом їх можна використовувати для початкової підтримки навіть у деяких найменших дітей [103, 104]. У дослідженні HIPSTER HFNC порівнювали з СРАР як первинний режим підтримки в пологовій залі для немовлят >28 тижнів гестації, але дослідження було припинене достроково, оскільки більше дітей, у яких почали застосовувати HFNC, потребували порятунку за допомогою СРАР [54]. Наразі СРАР залишається бажаним початковим методом неінвазивної підтримки.

У найближчі кілька років існує ймовірність подальшого вдосконалення неінвазивної підтримки. Краща синхронізація підтримки за допомогою ШВЛ з власними дихальними зусиллями дитини може бути досягнута за допомогою невральнo регульованої вентиляційної підтримки, а великі клінічні випробування цих новіших способів підтримки є нагальними [105].

Рекомендації

1. СРАР слід розпочинати від народження в усіх дітей з ризиком розвитку РДС, наприклад, в новонароджених з терміном гестації <30 тижнів, які не потребують інтубації трахеї для стабілізації стану (A1).

2. Система СРАР не має особливого значення; проте, важливо застосовувати короткі біназальні канюлі або маску, створюючи початковий тиск близько 6-8 см H₂O (A2). Позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) можна змінювати індивідуально, залежно від клінічного стану дитини, оксигенації і перфузії (D2).

3. Оптимальним варіантом надання допомоги немовлятам з РДС слід вважати застосування СРАР з раннім лікувальним використанням сурфактанту (A1).

4. Синхронізована NIPPV, що забезпечується за допомогою апарату ШВЛ, а не пристрою з дворівневим СРАР (BIPAP), може зменшити ризик невдалої екстубації, але може не забезпечити довгострокових переваг, таких як зниження частоти БЛД (B2).

5. Під час відлучення у деяких дітей після екстубації можна застосовувати HFNC як альтернативу СРАР з перевагою меншого травмування анатомічних структур носа (B2).

6. Стратегії штучної вентиляції легень (ШВЛ)

Незважаючи на найкращі наміри максимізувати НДП, багато надзвичайно недоношених немовлят зрештою потребуватимуть ШВЛ і приблизно половина дітей <28 тижнів гестації зазнає невдачі при першій спробі екстубації з вищими показниками смертності та захворюваності [106]. Метою ШВЛ є забезпечити «прийнятний» газообмін з одночасним уникненням ушкодження легень, яке зазвичай спричиняється надто високим або надто низьким тиском. Принцип ШВЛ полягає у «залученні» до газообміну легень, які перебувають у стані ателектазу, шляхом наповнення їх повітрям та оптимізації об'єму для рівномірного розподілу дихального об'єму під дією встановленого тиску, що

запобігає ателектазу і надмірному розтягненню. Надмірне розтягнення легень збільшує ризик витоку повітря, зокрема, пневмотораксу й інтерстиціальної емфіземи легень. Проте, вентиляція з надто низьким тиском призводить до ризику виникнення повторних ателектазів ділянок легень під час видиху, що може спричинити розвиток запалення.

Сучасні апарати ШВЛ з давачами потоку здатні доволі точно вимірювати об'єми газів, що постачаються та виводяться через ендотрахеальну трубку, і використовують цю інформацію, щоб встановлювати обмеження для кількості наданої підтримки, щоб запобігти надмірному розтягненню легень.

Вентиляція з контрольованим (цільовим) об'ємом (VTV) дозволяє лікарям здійснювати ШВЛ з меншими коливаннями дихального об'єму й автоматичним зменшенням тиску вентиляції в реальному часі паралельно з покращенням податливості легень. Порівняно з апаратом ШВЛ з перемиканням за часом VTV може скорочувати тривалість ШВЛ, зменшувати частоту БЛД та ВШК [107]. І початково встановлена величина дихального об'єму близько 5 мл/кг й орієнтовний піковий тиск на вдиху відповідно до спостережень за рухами грудної клітки можуть потребувати корекції з урахуванням самостійних дихальних зусиль дитини і газового складу крові. Необхідний для ефективної вентиляції дихальний об'єм може потребувати збільшення зі зростанням постнатального віку, якщо дитина продовжує перебувати на ШВЛ [108]. «Відкриття легень» досягають за допомогою рівня позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP), який слід коригувати у кожному конкретному випадку, що визначається як найнижчий рівень FiO_2 з прийнятним газовим складом крові та гемодинамічною стабільністю [109]. Підтримка власних респіраторних зусиль немовляти за допомогою таких режимів, як підтримка тиску, а не синхронізована переривчаста обов'язкова вентиляція, також здається розумним, навіть незважаючи на відсутність відмінностей у клінічних результатах [110].

Високочастотна осциляторна вентиляція (ВЧОВ, HFOV) – це альтернатива звичайній ШВЛ, яка уможливорює газообмін завдяки дуже високій частоті вентиляції оптимально відкритих (наповнених газом) легень, які підтримуються в такому стані за допомогою постійного позитивного тиску (ППТ, CDP). Оптимальна величина цього тиску під час ВЧОВ на 1–2 см H_2O більше, ніж тиск «закриття», який визначають за погіршенням оксигенації на тлі покрокового зниження тиску в ДШ після повного розкриття (залучення) легень [111]. Дослідження, в яких ВЧОВ порівнювалася зі звичайною ШВЛ, вказують на незначне зниження частоти БЛД у групі ВЧОВ, хоча існує відносна слабкість досліджень, у яких орієнтація на об'єм використовується в групі звичайної ШВЛ [112].

Орієнтація на обсяг при ВЧОВ може зменшити варіабельність концентрації CO_2 і дозволити використовувати навіть більш низькі дихальні об'єми [113]. Неврально регульована вентиляційна підтримка пропонує потенціал для кращої синхронізації підтримки на ШВЛ з власними дихальними потребами дитини у реальному часі, але необхідні подальші дослідження

ефективності цього режиму, перш ніж його можна буде рекомендувати [114]. Сучасні системи ШВЛ тепер також мають можливість сервокерування подачею кисню. Це збільшує час, витрачений на бажаний діапазон насичення і знижує гіпероксію, але випробування, які б показали, що це покращує результати, не проводилися [115, 116]. Незалежно від того, який режим вентиляції використовується в окремому відділенні, важливо, щоб усі працівники були ознайомлені з його використанням.

Коли досягається стабілізація на ШВЛ і дитина дихає самостійно, слід негайно розпочинати розгляд стратегій для відлучення від вентиляції. Немає жодних доказів на користь якогось конкретного протоколу відлучення [117]. Гіпокапнія і тяжка гіперкапнія пов'язані з гіршими результатами, їх слід уникати шляхом регулярної або постійної оцінки CO_2 . Режим VTV робить можливим автоматичне відлучення за допомогою зменшення пікового тиску на вдиху (PIP) в режимі реального часу з покращенням податливості легень. Деякі діти потребуватимуть вентиляції лише протягом дуже короткого періоду часу, зокрема немовлята з РДС після сурфактантної терапії, яким можна швидко знизити параметри ШВЛ. Рання екстубація навіть найменших немовлят заохочується за умови, що вона вважається клінічно безпечною [118]. Розмір дитини, відсутність обмеження росту, FiO_2 і газовий склад крові є детермінантами успіху екстубації [106]. Перебування недоношених немовлят у стабільному стані на ШВЛ з низькими параметрами вентиляції протягом тривалішого часу не збільшує шансів успішної екстубації [119]. Екстубація може бути успішною, якщо середній тиск у ДШ на звичайній вентиляції становить 7-8 см H_2O , а на ВЧОВ – 8-9 см H_2O [120]. Екстубація на CPAP з відносно високим тиском 7-9 см H_2O або NIPPV підвищить шанси успіху [121]. Для скорочення тривалості ШВЛ використовують декілька додаткових стратегій, серед яких застосування прийнятної гіперкапнії, кофеїну цитрату, стероїдів і уникання надмірного застосування седатії.

Прийнятна гіперкапнія

Орієнтування на артеріальні рівні CO_2 у помірно гіперкапнічному діапазоні є прийнятною стратегією для скорочення часу на ШВЛ [122]. Дослідження PHELBI вивчало переносимість ще вищого рівня PaCO_2 приблизно до 10 кПа у порівнянні з 8 кПа у недоношених дітей <29 тижнів гестації протягом перших 14 днів. Аналіз був проведений у 359 із запланованих 1534 дітей після того, як дослідження було зупинене достроково; не було різниці в первинному результаті смерті або БЛД, але існували тенденції до гірших результатів у групі вищої цілі [123]. Подальше спостереження за цією когортою та іншими дає змогу припустити відсутність довготривалих небажаних наслідків прийнятної гіперкапнії, і тому доцільно дозволяти помірне підвищення PaCO_2 під час відлучення, якщо рН є прийнятним [124].

Застосування кофеїну цитрату

Оптимізація успіху неінвазивної підтримки передбачає використання терапії кофеїну цитратом як стимулятора дихання. Більшість інформації про клінічні ефекти кофеїну цитрату походить з когорти дослідження «Кофеїн у

лікуванні апное недоношених» (CAP), у якому 2006 немовлят масою при народженні <1250 г, які проходили екстубацію або мали епізоди апное, були рандомізовані до груп кофеїну чи плацебо. Кофеїн сприяв більш ранній екстубації зі зменшенням захворюваності на БЛД та кращими показниками розвитку нервової системи у віці 18 місяців [125, 126]. У цій когорті у віці 11 років діти, які отримували кофеїн, мали кращу дихальну функцію [127] і знижений ризик порушень рухової функції [128].

Профілактика кофеїном незабаром після госпіталізації стала стандартом на основі когортних досліджень, які показують, що більш ранній початок застосування кофеїну пов'язаний з кращими результатами [129]; Стандартна схема дозування кофеїну цитрату така: доза насичення 20 мг/кг з подальшою підтримкою 5-10 мг/кг/добу. Більш високі дози до 20 мг/кг/добу можуть бути ще більш ефективними [131], але це потребує подальшого тестування в рандомізованих дослідженнях, оскільки більш високі дози також пов'язані з підвищеним ризиком мозочкового крововиливу, гіпертонусом і підвищеним тягарем судомних нападів [132].

Постнатальне застосування стероїдів

Незважаючи на максимальні зусилля для оптимізації застосування неінвазивної підтримки, деякі діти перебуватимуть на ШВЛ з ризиком запалення легень і підвищеним ризиком розвитку БЛД. Можливий розрив цього циклу за допомогою системних кортикостероїдів, і зараз існує понад 50 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчають ризики та переваги різних схем застосування кортикостероїдів [133, 134]. Дексаметазон підвищує ймовірність успішної екстубації і знижує БЛД, але за рахунок підвищеного ризику наслідків для нервово-психічного розвитку при застосуванні в перший тиждень [133, 135]. Раніше ми рекомендували застосовувати найменшу ефективну дозу і лише у дітей з найвищим ризиком розвитку БЛД, таких як діти, залежні від ШВЛ через 1-2 тижні. Існують окремі дані про те, що початкові низькі дози дексаметазону на рівні 0,05 мг/кг/добу можуть бути ефективними [136, 137], але в РКД «Minidex» не було включено достатньої кількості учасників для підтвердження цього припущення. Низькі дози гідрокортизону, що використовується з профілактичною метою, також знижували БЛД [138] з поліпшеними неврологічними наслідками в підгрупі немовлят <25 тижнів гестації [139].

Інгаляційний будесонід здається очевидною логічною альтернативою системним стероїдам. Нещодавній Кокранівський огляд раннього застосування інгаляційного будесоніду дає підстави припускати зниження БЛД [140]. Дослідження NEUROSIS, зі спеціальним дизайном і потужністю для відповіді на це запитання, підтвердило, що профілактичний інгаляційний будесонід знижує як показники відкритої артеріальної протоки (ВАП), так і БЛД; однак існувала тривожна тенденція до збільшення рівня смертності до виписки [141]. Подальше спостереження за когортою дослідження NEUROSIS не показало різниці в показниках розвитку нервової системи, але знову викликало занепокоєння щодо надмірної смертності у дітей, рандомізованих для

отримання будесоніду [142]. Мета-аналіз 17 досліджень раннього або пізнього застосування інгаляційних кортикостероїдів, у тому числі 1807 немовлят, показав значне зниження частоти БЛД (ВР [95% ДІ] 0,79 [0,68-0,92]) без будь-якого збільшення смертності (ВР [95% ДІ] 1,04 [0,59-1,68]), що гарантує, що інгаляційні кортикостероїди можуть бути додані до поточної медичної допомоги при розвитку БЛД у недоношених дітей [140, 143].

Коментар робочої групи

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу ацетомінафен – парацетамол.

Слід зазначити, що у попередньому документі European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants, David G. Sweet et al., 2010 були надані рекомендації щодо конкретних призначень деяких лікарських засобів недоношеним новонародженим з артеріальною гіпотензією, представлені у наступній таблиці:

Препарати, які застосовують для лікування артеріальної гіпотензії у недоношених дітей

<i>Препарат</i>	<i>Доза</i>	<i>Коментар</i>	<i>Рівень рекомендацій</i>
<i>Розчин натрію хлориду 0,9%</i>	<i>10 мл/кг</i>	<i>Підтверджена гіповолемія</i>	<i>D</i>
<i>Допамін</i>	<i>2-10 мкг/кг/хв</i>	<i>Препарат першого ряду</i>	<i>B</i>
<i>Добутамін</i>	<i>2-20 мкг/кг/хв</i>	<i>Дисфункція міокарда</i>	<i>D</i>
<i>Епінефрин</i>	<i>0,01-0,05 мкг/кг/хв</i>	<i>Препарат другого ряду</i>	<i>D</i>
<i>Гідрокортизон</i>	<i>1 мг/кг кожні 8 год</i>	<i>Рефрактерна гіпотензія, препарат третього ряду</i>	<i>B</i>

7. Біль і седація

Седація та знеболювання є спірними питаннями в наданні медичної допомоги при РДС [144]. Кількість болючих процедур, яких діти зазнають протягом першого місяця життя, пов'язана з нижчим когнітивним розвитком і окружністю голови у віці 1 року, хоча це навряд чи існує причинно-наслідковий зв'язок [145]. Хоча необхідно враховувати комфорт дитини, існує протиріччя між відповідною аналгезією та наслідками негативного впливу седації, особливо якщо існує акцент на мінімізацію тривалості інвазивної дихальної підтримки. Ларингоскопія, безсумнівно, є незручною, але при спробі LISA існує більше шансів на досягнення успіху без седації [67]. Для планової нетермінової інтубації багато клініцистів вважають за краще використовувати

комбінацію опіатів короткої дії, м'язового релаксанта та атропіну для максимального комфорту [146] і підвищення шансів на успішну інтубацію [147]. Міорелаксанти більш тривалої дії, такі як векуроній, можуть збільшити потребу у вентиляції і їх не слід застосовувати [148]. Рутинна седація новонароджених на ШВЛ опіатами або мідазоламом не підтверджена доказами [149, 150]. Щоб полегшити незначний біль під час виконання процедур, можна застосовувати знеболення сахарозою й інші немедикаментозні методи [151].

Рекомендації

1. Якщо після стабілізації стану передчасно народжених дітей з РДС методи дихальної підтримки виявились неефективними, слід застосовувати ШВЛ (**A1**). Тривалість ШВЛ потрібно максимально скорочувати (**B2**).

2. Первинний вибір режиму вентиляції має відбуватися на розсуд клінічної команди; однак, якщо використовується звичайна ШВЛ, слід застосовувати цільову вентиляцію дихального об'єму (**A1**).

3. Під час відлучення від ШВЛ доцільно толерувати гіперкапнію помірного ступеня, за умови, що рівень рН залишається вищим за 7,22 (**B2**).

4. Щоб полегшити відлучення від ШВЛ, слід застосовувати кофеїну цитрат (**A1**). Потребу раннього застосування кофеїну слід передбачити для всіх дітей з високим ризиком ШВЛ, зокрема, для новонароджених, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (**C1**).

5. Щоб полегшити екстубацію передчасно народжених немовлят, які перебувають на ШВЛ упродовж 1-2 тижнів, треба передбачити можливість застосування короткого курсу дексаметазону в малих дозах з поступовим зменшенням протягом курсу (**A2**).

6. Застосування будесоніду інгаляційним шляхом можна розглядати для немовлят з дуже високим ризиком БЛД (**A2**).

7. Опіоїди слід застосовувати вибірково, за наявності показань відповідно до клінічних даних і результатів стандартизованого оцінювання індикаторів болю (**D1**). Недоношеним новонародженим, які перебувають на ШВЛ, не рекомендується рутинне застосування інфузій морфіну або мідазоламу (**A1**).

8. Моніторинг стану дитини і підтримуюча терапія

Щоб досягнути найкращих результатів лікування недоношених немовлят з РДС, слід забезпечити оптимальну підтримуючу терапію з моніторингом фізіологічних параметрів.

Змішувачі кисню мають бути доступні у пологовому залі та у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВРІТН). Пульсоксиметрія від народження забезпечує швидке отримання інформації про реакцію дитини на заходи зі стабілізації її стану. ВРІТН повинні мати можливості забезпечити безперервну пульсоксиметрію, ЕКГ-моніторинг, а також моніторинг рівнів PaCO_2 . Визначення вмісту CO_2 у видихуваному повітрі може підтвердити правильність місцезнаходження ендотрахеальних трубок, а безперервне вимірювання вмісту CO_2 у видихуваному повітрі також надає корисну інформацію про динаміку газообміну. Якщо передбачається потреба регулярного дослідження газового

складу крові, показана катетеризація пупкової артерії. Крізьшкірний моніторинг парціального тиску кисню і CO_2 також застосовують для отримання безперервної інформації про динаміку оксигенації і вентиляції, але датчики можуть травмувати шкіру, особливо у найбільш недоношених дітей [152]. Також доступні методи моніторингу церебральної оксигенації, завдяки яким лікарі потенційно можуть спрямовувати свої дії на забезпечення оптимального церебрального кровотоку, проте, досі не було визначено їхньої явної клінічної користі [153]. Потрібно здійснювати ретельний моніторинг вмісту електролітів у сироватці крові та гематологічних показників із застосуванням, за можливості, мікрорізків. Артеріальний тиск слід реєструвати за допомогою уведених до артерії катетерів і датчиків або за допомогою періодичного використання сертифікованих для застосування осцилометричних пристроїв. Цілодобовий доступ до рентгенологічних послуг і портативної ультразвукової діагностики також має важливе значення, оскільки вони часто використовуються для підтвердження діагнозу РДС, виключення витоку повітря і підтвердження правильності розміщення ендотрахеальних трубок і центральних катетерів.

Контроль температури тіла

Рекомендовано постійно підтримувати температуру тіла новонародженої дитини на рівні $36,5\text{--}37,5^\circ\text{C}$ [33], оскільки гіпотермія пов'язується з гіршим результатом, хоча не встановлено прямого причинно-наслідкового зв'язку [154]. Після народження первинну стабілізацію стану дитини слід здійснювати, помістивши її у поліетиленовий мішок під джерелом променевого тепла, щоб запобігти втраті тепла [53]. Використання сервоконтрольованих інкубаторів зі встановленим показником температури шкіри $36,5^\circ\text{C}$ знижує неонатальну смертність [155]. Після стабілізації стану немовля слід помістити в інкубатор з високою відносною вологістю, щоб зменшити невідчутні втрати рідини. Для найменших немовлят спершу слід підтримувати вологість на рівні 60-80%, а згодом знижувати цей показник відповідно до покращення бар'єрних властивостей шкіри. Застосування методу «кенгуру» (Kangaroo Mother Care, КМС) – це ефективний засіб підтримки температури тіла і покращення результатів в регіонах з низьким рівнем доходів населення; метод «кенгуру» все частіше застосовується у ВРІТН для максимізації зв'язку матері з дитиною, навіть для немовлят на ШВЛ, і має потенціал приносити користь після виписки з лікарні [156, 157].

Застосування антибіотиків

Терапію антибіотиками часто починають у дітей з РДС, поки не буде виключений сепсис, але має бути запроваджена політика для звуження спектру їх дії та мінімізації непотрібного впливу. Рутинне профілактичне призначення антибіотиків може потенційно завдати більше шкоди, ніж користі [158]. Клінічні настанови, зазвичай, рекомендують, в яких випадках слід обстежувати на сепсис, враховуючи такі додаткові чинники ризику, як хоріоамніоніт матері або ранні клінічні ознаки септицемії, в надії, що антибіотики призначатимуть лише пацієнтам з групи найвищого ризику [159]. Сьогодні вважається за

доцільне уникати рутинного використання антибіотиків у недоношених немовлят з РДС з низьким ризиком, зокрема, у дітей, народжених шляхом планового КР. Якщо показаний скринінг, слід емпірично призначати антибіотики до моменту отримання результатів аналізу. Якщо розпочато емпіричне введення антибіотиків, слід застосувати якомога коротший курс лікування, припинення після 36 годин є реально досяжним і вважається належною практикою [160].

Підтримка балансу рідини і нутритивна підтримка

Найменші діти мають дуже високі початкові кризішкірні втрати рідини, а вода і натрій надходять до внутрішньосудинного простору з інтерстицію, що перетворює підтримку балансу рідини на складне завдання. Зазвичай рідину починають вводити у приблизному об'ємі 70-80 мл/кг/добу, а пізніше змінюють цей показник індивідуально, відповідно до балансу рідини, динаміки маси тіла і рівнів електролітів у сироватці крові. Помірна рання постнатальна втрата маси тіла є нормальним явищем. Режим з більш обмеженим уведенням рідини супроводжуються кращими результатами зі зниженням ризику ВАП, НЕК і БЛД [161]. Відтермінування введення натрію до завершення третього дня або 5% втрати маси також покращить результати [162]. Парентеральне харчування потрібно розпочати одразу, оскільки об'єм ентерального харчування спочатку буде обмежений. Раннє парентеральне введення вищих рівнів амінокислот забезпечує менше відставання у рості після народження та підвищення позитивного балансу білків [163]. Принаймні 1,5 г/кг білків внутрішньовенно [164] та 1-2 г/кг ліпідів слід розпочинати з першого дня життя і підвищувати до максимуму 3,5 г/кг амінокислот [165]. Немовлятам у стабільному стані невдовзі після народження можна призначати невелику кількість (з розрахунку 0,5-1 мл/кг/год) грудного молока, щоб розпочати ентеральне харчування [166]. Немає жодних доказів підвищеного ризику виникнення НЕК у разі порівняно швидкого збільшення добового об'єму харчування (до 30 мл/кг/добу) в немовлят з дуже малою масою при народженні, клінічний стан яких є стабільним [167]. Материнське молоко є пріоритетним початковим продуктом харчування, однак, якщо його немає в наявності, пастеризоване донорське грудне молоко краще, ніж суміші для немовлят, оскільки його споживання знижує ризик розвитку НЕК, але призведе до повільнішого постнатального росту [168].

Рекомендації

1. Слід завжди підтримувати температуру тіла дитини у межах 36,5-37,5°C (C1).
2. Більшості дітей рекомендується початкове внутрішньовенне введення рідини в об'ємі 70-80 мл/кг/добу за умови їх перебування в інкубаторі зі зволуженим повітрям, хоча деякі значно недоношені діти можуть потребувати більшої кількості рідини (C2). Змінювати добову кількість рідини слід індивідуально, залежно від рівня натрію у сироватці крові, діурезу і втрати маси тіла (D1).

3. Парентеральне харчування слід розпочинати відразу після народження. Амінокислоти призначати з першої доби життя в кількості 1-2 г/кг/добу і швидко доводити до 2,5-3,5 г/кг/добу (C2). Уведення жирів слід також розпочинати з першої доби життя, швидко збільшуючи (у разі переносимості) добову кількість до 4,0 г/кг/добу (C2).

4. Якщо гемодинаміка дитини є стабільною, ентеральне харчування молоком матері слід розпочинати з першого дня життя (B2).

9. Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин

Аntenатальні стероїди, відтерміноване перетискання пуповини і уникнення ШВЛ пов'язані з більш високим середнім артеріальним тиском після народження. Розвиток артеріальної гіпотензії і зниження системного кровотоку в передчасно народжених дітей можуть асоціюватись з несприятливими наслідками, хоча порогові значення для втручання та оптимальне лікування не визначено [169]. Величина артеріального тиску після народження прямо пропорційна терміну гестації, однак характеризується значною варіабельністю і поступово зростає в перші 24 год життя [170]. Широкого визнання набуло визначення артеріальної гіпотензії як середнього значення артеріального тиску, що є меншим терміну гестації в тижнях; проте, у чималій кількості дітей з РДС цей поріг буде порушено, і немає жодних доказів того, що лікування «чисельно визначеної» гіпотензії впливатиме на кінцевий результат [169, 171]. Функціональна ехокардіографія, яку проводить неонатолог, може бути корисним допоміжним засобом, щоб оцінити артеріальну гіпотензію, яка може бути пов'язана з гіповолемією, значним скиданням крові зліва направо через відкриту протоку або дисфункцією міокарда, хоча в Європі потрібне формальне керівництво для тренування цієї навички [172]. Ймовірно, має місце гіпердіагностика гіповолемії, а болюче введення розчину натрію хлориду пов'язують з гіршими результатами [173]. Дофамін є ефективнішим, ніж добутамін, у підвищенні артеріального тиску у новонароджених з артеріальною гіпотензією, однак, вибір добутаміну чи епінефрину може бути раціональнішим в період зниженої функції шлуночка [174]. Рандомізовані дослідження, що вивчають пороги для втручання з інотропами, були невдалими через поганий набір учасників; проте, нещодавнє неінтервенційне дослідження показало, що недоношені діти, які отримували терапію з приводу ізольованої гіпотензії, визначеної як середнє значення артеріального тиску, що є меншим терміну гестації в тижнях, мали вищий коефіцієнт виживаності, що посилило обережність щодо «дозволеної гіпотензії» [175]. Гідрокортизон також є розумним вибором для надзвичайно недоношених дітей з гіпотензією, особливо для дітей з точно встановленим низьким вмістом кортизолу в сироватці крові [176, 177].

ВАП може створити клінічні проблеми для дуже недоношених дітей з РДС. Усі діти починають життя з відкритою артеріальною протокою, у більшості випадків вона закривається самостійно. Інгібітори циклооксигенази,

такі як індометацин або ібупрофен, сприяють закриттю артеріальної протоки, хоча ібупрофен має менше побічних ефектів [178]. Парацетамол також може сприяти успішному закриттю протоки, можливо, з меншою кількістю побічних ефектів з боку нирок, ніж ібупрофен [179]. Мета-аналіз усіх наявних досліджень свідчить про те, що високі дози перорального ібупрофену забезпечують кращі показники закриття ВАП, ніж внутрішньовенне введення ібупрофену чи індометацину, хоча жодна конкретна схема у порівнянні з плацебо не впливала на жоден важливий довгостроковий результат [180]. Рутинне лікування індометацином або ібупрофеном у всіх новонароджених з метою сприяння закриттю ВАП не вважається належною практикою [181]. Допустима толерантність ВАП є стратегією, яка вивчається в клінічних дослідженнях [182]. Хірургічне перев'язування ВАП слід розглядати лише в тому випадку, якщо медикаментозна терапія була невдалою, а ВАП викликає значні клінічні проблеми [183].

Підтримка прийнятної концентрації гемоглобіну (Hb) також має важливе значення. Підсумки рандомізованих досліджень, які порівнювали використання нижчих і вищих концентрацій Hb в крові (приблизно на 1-2 г/дл нижче) засвідчили зменшення потреби в переливанні крові без негативного впливу на загальні результати лікування, а Британський комітет зі стандартів у гематології брав ці більш обмежувальні пороги за основу для своїх порогових значень [184]. Проте ретроспективний аналіз даних довготривалого подальшого спостереження з одного дослідження продемонстрував деякі кращі когнітивні результати у тих, хто мав більш широкі пороги Hb, підкреслюючи необхідність подальших досліджень у цій галузі [185, 186]. Залишається незрозумілим, що є кращим – політика розширення чи обмеження трансфузії.

Рекомендації

1. Лікування артеріальної гіпотензії рекомендується за умови підтвердження наявності недостатньої перфузії тканин, зокрема, на основі таких ознак як олігурія, ацидоз і повільне наповнення капілярів, а не суто числові значення (C2).

2. Якщо ухвалено рішення щодо спроби терапевтичного закриття ВАП, можна застосовувати індометацин, ібупрофен чи парацетамол (A2).

3. Концентрацію Hb потрібно підтримувати у межах норми. Порогове значення вмісту Hb в крові немовлят із захворюванням серця і легень тяжкого ступеня становить 12 г/дл (гематокрит 36%), 11 г/дл (гематокрит 30%) для киснезалежних та 7 г/дл (гематокрит 25%) для немовлят, чий стан стабілізувався після 2 тижнів віку (C2).

10. Інші заходи

Починаючи з 2010 р., усі версії настанови містили короткий розділ, присвячений окремим аспектам лікування РДС, які зустрічаються нечасто. Генетичні мутації, які впливають на функціонування сурфактантної системи, такі як вроджений дефіцит SP-B і ABCA3, зазвичай мають смертельні наслідки і виходять за межі даних рекомендацій. Сурфактантна терапія також може бути

корисною в ситуаціях, коли відбувається вторинна інактивація сурфактанту, наприклад, у дітей на ШВЛ з пневмонією тяжкого ступеня [187], легеневою кровотечею [188] або синдромом аспірації меконію [189]. Немає жодних показань для рутинного або невідкладного застосування інгалацій оксиду азоту (iNO) у недоношених дітей [190]. Незважаючи на це, iNO досі застосовується в багатьох відділеннях, зокрема, у хворих немовлят після ПРПО або з точно встановленою легеневою гіпертензією, на основі спостереження, що оксигенація може бути різко покращена, хоча докази покращення довгострокових результатів є слабкими [191], і існують нові дані про зв'язок між iNO-терапією та раком у дітей [192]. Доки не будуть завершені клінічні дослідження, рішення щодо застосування цієї дороговартісної терапії слід приймати у кожному конкретному випадку, і швидко припиняти лікування, якщо немає очевидної відповіді.

Рекомендації

1. Сурфактант можна використовувати для лікування РДС, ускладненого вродженою пневмонією (C2).
2. Сурфактант можна застосовувати, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі (C1).
3. iNO у недоношених дітей слід застосовувати з обережністю і обмежити клінічними випробуваннями або пробним лікуванням, за наявності точно діагностованої легеневої гіпертензії тяжкого ступеня (D2).

Резюме рекомендацій

Аntenатальна допомога	• Потрібно забезпечити народження недоношених дітей з ризиком розвитку РДС в лікарнях, де вони зможуть отримати всю необхідну допомогу, включаючи ШВЛ. • Під час вагітності важливо уважно оцінювати ризик передчасних пологів і потребу профілактичного призначення кортикостероїдів матерям, якщо ризик є помірним або високим. Токолітики можна застосовувати, щоби забезпечити час, необхідний для дії стероїдів або для безпечного переведення вагітної (роділлі) у медичний заклад вищого рівня. • У разі неминучих передчасних пологів матерям слід вводити сульфат магнію.
Стабілізація стану в пологовій залі	• Слід намагатися відтермінувати перетискання пуповини після народження щонайменше на 1 хв. • Щоб запобігти втраті тепла, потрібно стабілізувати стан недоношеної дитини (<28 тижнів гестації) в поліетиленовому мішку під джерелом променевого тепла. • При можливості, треба обережно підтримувати самостійне дихання дитини за допомогою СРАР, а якщо необхідне наповнення легень, уникати надмірного дихального об'єму. Пульсоксиметрія може допомогти у

		визначенні реакції ЧСС на стабілізаційні заходи. Потрібно застосовувати початкову концентрацію кисню 21-30% при 28-31 тижнях гестації та 30% – при <28 тижнях гестації з наступним підвищенням або зниженням за потребою відповідно до цільових рівнів SpO_2. Слід намагатися досягти цілі SpO_2 80% або вище за 5 хвилин. Потребу інтубації трахеї після народження слід розглядати лише для тих дітей, які не реагують на неінвазивну дихальну підтримку, хоча рання інтубація і введення сурфактанту можуть бути необхідними новонародженим з такими ранніми ознаками тяжкого РДС, як значні ретракції грудної клітки і потреба у високих концентраціях кисню.
Дихальна підтримка і сурфактант	і	- Слід застосовувати сурфактант тваринного походження і вводити його якомога скоріше на початковій стадії розвитку РДС. Доцільно використовувати пороговий показник FiO_2 на CPAP 0,30 при тиску 6 см H_2O. Якщо ознаки РДС зберігаються в динаміці, можуть знадобитися повторні введення сурфактанту. - Якщо можливо, ввести сурфактант за допомогою методу LISA, але лише у разі, якщо дитина клінічно стабільна на CPAP і має ознаки погіршення РДС, а лікар має досвід проведення процедури. - Одразу після введення сурфактанту інтубовані діти часто можуть бути екстубовані та переведені на CPAP, високопотокową назальну канюлю (HFNC) або неінвазивну вентиляцію (NIPPV), проте, в кожному конкретному випадку потрібно вирішити, чи дитина витримає таку підтримку. - Для тих, хто потребує ШВЛ, слід намагатися застосовувати цей метод ДП протягом максимально короткого часу, уникаючи гіпероксії, гіпокапнії і волюмотравми. Цього можна найкраще досягти за допомогою вентиляції з контрольованим дихальним об'ємом і встановлення меж сигналів тривоги для насичення гемоглобіну киснем на 89% і 95%. - Щоб мінімізувати необхідність ШВЛ, слід рутинно застосовувати кофеїну цитрат. Якщо можливо, слід використовувати неінвазивну дихальну підтримку, надаючи їй перевагу перед ШВЛ. Після 1-2 тижнів ШВЛ слід розглянути потребу застосування системних стероїдів, щоб підвищити ймовірність успішної екстубації. - У недоношених дітей, які отримують додатковий

	кисень, потрібно підтримувати рівень кисневої сатурації у межах 90-94%. Для досягнення цієї мети рекомендовано встановити нижню і верхню межі сигналів тривоги для цього показника на 89% і 95%.
Підтримуючий догляд	• Слід завжди підтримувати температуру тіла дитини у межах 36,5-37,5°C. • Парентеральне харчування потрібно розпочати якомога скоріше після народження, призначаючи амінокислоти і жири з початковим об'ємом рідини для більшості дітей близько 70-80 мл/кг/добу й обмеженням натрію у період ранньої адаптації. • Ентеральне харчування материнським молоком також слід розпочати в перший день життя, якщо стан дитини стабільний. • Антибіотики треба застосовувати з обережністю і відміняти одразу після виключення сепсису. • Щоб підтримати нормальну перфузію тканин, потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск і за потреби використовувати інотропи. Концентрацію гемоглобіну слід підтримувати на прийнятному рівні. • Потрібні протоколи, присвячені контролю болю і дискомфорту в новонароджених; слід розглядати можливість застосування нефармакологічних методів мінімізації процедурного болю й обережно застосовувати опіати для більш інвазивних процедур.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update. *Neonatology* 2017; 111: 107-125.
2. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175–186.
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, et al; European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2019 update. *Neonatology* 2019; 115:432-450.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, et al; European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology* 2013; 103: 353–368.
5. <https://nightingale.vtoxfor.org/reports.aspx>.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann, HJ; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336(1049–1051).
7. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004947.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7652): 1049–51.
9. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, Kayem G, Kaminski M, et al. Neonatal outcomes in extremely preterm newborns admitted to intensive care after no active antenatal management: a population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018 Dec;203:150–5.
10. Vintzileos AM, Visser GH. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? [editorial]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):295–300.
11. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17- OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019 Apr;126(5): 556-567.
12. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T: The role of routine cervical length screening in selected high- and lowrisk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):B2–7.
13. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun;6:CD008991.
14. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):445–51.
15. Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 May;99(3):F181–8.
16. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec;(12): CD001058.
17. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan;1(1):CD004661.
18. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA*. 2014 Sep;312(11):1105–13.
19. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct;345 oct09 2:e6226.
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No. 1b. February 2011. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf.
21. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar;3:CD004454.
22. Ehret DE, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct;1(6):e183235.
23. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr;374(14):1311–20.
24. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 May;98(3):F195–200.
25. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):423–30.
26. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug; 8:CD006614.
27. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr*. 2017 Jul;171(7):678–86.
28. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul;7(7): CD003935.
29. Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJ. Association of fetal growth restriction with neurocognitive function after repeated antenatal betamethasone treatment vs placebo: secondary analysis of the ACTORDS

- randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb; 2(2):e187636. 30 WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: WHO; 2015.
- 31 Asztalos, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1102-1110.
- 32 Besnard AE, Wirjosekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):177–83.
- 33 Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:249–63.
- 34 O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2010 May;156(5):846–7. Downloaded by: Chiesi Farmaceutici S.P.A. 185.245.76.21 - 4/15/2019 11:34:09 AM 446
- Neonatology 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361
- 35 Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology*. 2015;107(4):365–71.
- 36 Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One*. 2015 Feb;10(2):e0117504.
- 37 Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al.; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med*. 2017 Dec;377(25):2445–55.
- 38 Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):1–18.
- 39 Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie SJ, Yoxall CW, Schoonakker B, et al.; Cord Pilot Trial Collaborative Group. Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jan;103(1):F6–14.
- 40 Patel S, Clark EA, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Nov;211(5):519.e1–7.
- 41 Nagano N, Saito M, Sugiura T, Miyahara F, Namba F, Ota E. Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Aug;13(8):e0201528.
- 42 Katheria A, Garey D, Truong G, Akshoomoff N, Steen J, Maldonado M, et al. A randomized clinical trial of umbilical cord milking vs delayed cord clamping in preterm infants: neurodevelopmental outcomes at 22-26 months of corrected age. *J Pediatr*. 2018 Mar;194:76–80.
- 43 Katheria AC, Reister F, Hummler H, Essers J, Mendler M, Truong G, et al. Premature Infants Receiving Cord Milking or Delayed Cord Clamping: A Randomized Controlled Non-inferiority Trial (abstract LB 1). *Am J Obstet Gynecol* 2019 Jan;220(Suppl):S682.
- 44 Dekker J, Hooper SB, Martherus T, Cramer SJ, van Geloven N, Te Pas AB. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2018 Jun;127:37–43.
- 45 Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2013 Oct;347 oct17 3:f5980.
- 46 Kelleher J, Bhat R, Salas AA, Addis D, Mills EC, Mallick H, et al. Oronasopharyngeal suction versus wiping of the mouth and nose at birth: a randomised equivalency trial. *Lancet*. 2013 Jul;382(9889):326–30.
- 47 Fischer HS, Schmölzer GM, Cheung PY, Bührer C. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2018 Nov;27(150):180083.
- 48 Kirpalani H, Ratcliffe S, Keszler M, et al. The international “Sustained Aeration for Infant Lung” (SAIL) randomized trial. Presented at the Pediatric Academic Societies meeting, May 5–8, 2018, Toronto. Abstract 1852.1.
- 49 Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, et al.; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr*. 2014 Aug;165(2):234–239.e3.
- 50 McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e389–95.
- 51 Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998 Nov;53(1):81–94.
- 52 Meyer MP, Owen LS, Te Pas AB. Use of heated humidified gases for early stabilization of preterm infants: a meta-analysis. *Front Pediatr*. 2018 Oct;6:319.
- 53 McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;2:CD004210.
- 54 Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al.; HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(12): 1142–51.
- 55 Kapadia VS, Oei JL, Saugstad OD, Rabi Y, Finer NN, Tarnow-Mordi W et al: BradyPrem study: heart rate is the most vital signs during resuscitation of preterms. EPAS-2018: 4650.4.
- 56 Phillippos E, Solevåg AL, Pichler G, Aziz K, van Os S, O'Reilly M, et al. Heart rate assessment immediately after birth. *Neonatology*. 2016; 109(2):130–8.
- 57 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Isayama T, Dawson JA, Weiner G, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Room air for initiating term newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181825.
- 58 Lui K, Jones LJ, Foster JP, Davis PG, Ching SK, Oei JL, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May;5:CD010239.
- 59 Lamberska T, Luksova M, Smisek J, Vankova J, Plavka R. Premature infants born at [{}LT]}25 weeks of gestation may be compromised by currently recommended resuscitation techniques. *Acta Paediatr*. 2016 Apr; 105(4):e142–50. 60 Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep; 103(5):F446–54.
- 61 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr CC, Isayama T, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181828.

- 62 Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(1):20–9.
- 63 Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2(2):CD000510.
- 64 Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct;4(4):CD003063.
- 65 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
- 66 Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252–8.
- 67 Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild2018-315015.
- 68 Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team: Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild2018-315051.
- 69 Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:40–46.e1.
- 70 Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The laryngeal mask airway and its use in neonatal resuscitation: a critical review of where we are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113(2):152–61.
- 71 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov;11:CD001456. Downloaded by: Chiesi Farmaceutici S.P.A. 185.245.76.21 - 4/15/2019 11:34:09 AM
- Consensus Guidelines on the Management of RDS Neonatology 2019;115:432–450 447 DOI: 10.1159/000499361
- 72 Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E24.
- 73 De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3):e20180463.
- 74 Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2016 May;105(5):e237–9.
- 75 Verder H, Heiring C, Clark H, Sweet D, Jessen TE, Ebbesen F, et al. Rapid test for lung maturity, based on spectroscopy of gastric aspirate, predicted respiratory distress syndrome with high sensitivity. *Acta Paediatr*. 2017 Mar; 106(3):430–7.
- 76 Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8–14.
- 77 Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec;(12):CD010249.
- 78 Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012 Mar;88 Suppl 1:S3–4.
- 79 Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2014 Jun; 14(1):155.
- 80 Sweet DG, Turner MA, Straňák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Nov;102(6):F497–503.
- 81 Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jul;52(7):968–75.
- 82 Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: are intratracheal steroids with surfactant a magic bullet? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan;193(1): 12–3.
- 83 Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al.; Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) Collaboration. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration. *JAMA*. 2018 Jun; 319(21):2190–201.
- 84 Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology*. 2018;114(1):69–75.
- 85 Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al.; Canadian Oxygen Trial Investigators. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA*. 2015 Aug;314(6):595–603.
- 86 Manley BJ, Kuschel CA, Elder JE, Doyle LW, Davis PG. Higher rates of retinopathy of prematurity after increasing oxygen saturation targets for very preterm infants: experience in a single center. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:242–4.
- 87 Lundgren P, Hård AL, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LE, Hellström A. Implementing higher oxygen saturation targets reduced the impact of poor weight gain as a predictor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2018 May; 107(5):767–73.
- 88 Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314769>.
- 89 Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, Holland N, Dungan GC, Roehr CC, et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315342>.
- 90 Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2(2):CD000143.

- 91 Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun;6(6):CD001243.
- 92 Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Feb;14(1):14–20.
- 93 Welty SE. Continuous positive airway pressure strategies with bubble nasal continuous positive airway pressure: not all bubbling is the same: the Seattle Positive Airway Pressure System. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):661–71.
- 94 Mazmanyan P, Mellor K, Doré CJ, Modi N. A randomised controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in preterm infants in a resource-limited setting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jan;101(1):F16–20.
- 95 Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Oncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal prong versus nasal mask for applying CPAP to preterm infants: a randomized controlled trial. *Neonatology*. 2016;109(4):258–64.
- 96 Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, Cipliene R, Johansen A, Hansen RM, et al. Sudden vs pressure wean from nasal continuous positive airway pressure in infants born before 32 weeks of gestation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Sep;172(9):824–31.
- 97 Lampland AL, Plumm B, Worwa C, Meyers P, Mammel MC. Bi-level CPAP does not improve gas exchange when compared with conventional CPAP for the treatment of neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jan;100(1):F31–4.
- 98 Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb;2:CD003212.
- 99 Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenas V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO₂ removal: A randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Sep; 53(9):1245–51.
- 100 Klotz D, Schneider H, Schumann S, Mayer B, Fuchs H. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul; 103(4):F1–5.
- 101 Roehr CC, Yoder BA, Davis PG, Ives K. Evidence support and guidelines for using heated, humidified, high-flow nasal cannulae in neonatology: Oxford Nasal HighFlow Therapy Meeting, 2015. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):693–705.
- 102 Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb;2:CD006405.
- 103 Zivanovic S, Scrivens A, Panza R, Reynolds P, Laforgia N, Ives KN, et al. Nasal high-flow therapy as primary respiratory support for preterm infants without the need for rescue with nasal continuous positive airway pressure. *Neonatology*. 2019;115(2):175–81.
- 104 Reynolds P, Leontiadi S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jul;101(4):F284–7. Downloaded by: Chiesi Farmaceutici S.P.A. 185.245.76.21 - 4/15/2019 11:34:09 AM 448 *Neonatology* 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361
- 105 Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates. *Clin Perinatol*. 2016 Dec;43(4):707–24.
- 106 Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. *J Pediatr*. 2017 Oct;189:113–119.e2.
- 107 Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct;10:CD003666.
- 108 Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants [{}800 g ventilated with Volume Guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F279–82.
- 109 Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1946–52.
- 110 Unal S, Ergenekon E, Aktas S, Altuntas N, Beken S, Kazanci E, et al. Effects of volume guaranteed ventilation combined with two different modes in preterm infants. *Respir Care*. 2017 Dec;62(12):1525–32.
- 111 De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep;174(6):639–45.
- 112 Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar;3(3): CD000104.
- 113 Iscan B, Duman N, Tuzun F, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. *Neonatology*. 2015;108(4):277–82.
- 114 Rossor TE, Hunt KA, Shetty S, Greenough A. Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct;10:CD012251.
- 115 Van Zanten HA, Kuypers KL, Stenson BJ, Bachman TE, Pauws SC, Te Pas AB. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep;102(5):F395–9.
- 116 Mitra S, Singh B, El-Naggar W, McMillan DD. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2018 Apr;38(4): 351–60.
- 117 Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Feb;171(2):165–74.
- 118 Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:45–9.
- 119 Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Feb; 43(2):117–24.
- 120 Shalish W, Latremouille S, Papenburg J, Sant'Anna GM. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan;104(1):F89–97.
- 121 Buzzella B, Claire N, D'Ugard C, Bancalari E. A randomized controlled trial of two nasal continuous positive airway pressure levels after extubation in preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):46–51.
- 122 Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2(2):CD002061.

- 123 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al.; PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul; 3(7):534–43.
- 124 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al.; PHELBI Study Group. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep; 102(5):F376–82.
- 125 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006 May; 354(20):2112–21.
- 126 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Longterm effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov; 357(19):1893–902.
- 127 Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JL. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov; 196(10):1318–24.
- 128 Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun; 171(6):564–72.
- 129 Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al.; Investigators of the Canadian Neonatal Network (CNN) and the Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN). Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2019 Jan; 143(1):e20181348.
- 130 Amaro CM, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D’Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2018 May; 196:52–7.
- 131 Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov; 103(6):F523–9.
- 132 Vesoulis ZA, McPherson C, Neil JJ, Mathur AM, Inder TE. Early high-dose caffeine increases seizure burden in extremely preterm neonates: a preliminary study. *J Caffeine Res*. 2016 Sep; 6(3):101–7.
- 133 Halliday HL. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017; 111(4):415–22.
- 134 Zeng L, Tian J, Song F, Li W, Jiang L, Gui G, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov; 103(6):F506–11.
- 135 Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early ([{LT}]) 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct; 10:CD001146.
- 136 Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 May; 96(3):F190–4.
- 137 Tanney K, Davis J, Halliday HL, Sweet DG. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies. *Neonatology*. 2011; 100(3):285–9.
- 138 Baud O, Maury L, Leblanc F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.; PREMILOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016 Apr; 387(10030): 1827–36. Downloaded by: Chiesi Farmaceutici S.p.A. 185.245.76.21 - 4/15/2019 11:34:09 AM Consensus Guidelines on the Management of RDS Neonatology 2019; 115:432–450 449 DOI: 10.1159/000499361
- 139 Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC Trial group. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan; 104(1):F30–5.
- 140 Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 1: CD001969.
- 141 Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al.; NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct; 373(16): 1497–506.
- 142 Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al.; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2018 Jan; 378(2):148–57.
- 143 Shinwell ES. Are inhaled steroids safe and effective for prevention or treatment of bronchopulmonary dysplasia? *Acta Paediatr*. 2018 Apr; 107(4):554–6.
- 144 McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Oct; 22(5):314–20.
- 145 Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018 May; 107(5):784–90.
- 146 Fleishman R, Mossabeh R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to routine premedication for nonemergent intubations in a level IV neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2018 Mar; 35(4):336–44.
- 147 Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014 May; 14(1):120.
- 148 Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using paralytic as part of premedication for elective intubation of premature neonates may result in transient impairment of ventilation. *Am J Perinatol*. 2018 Sep; 35(11):1127–30.
- 149 Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul; 95(4):F241–51.
- 150 Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 1: CD002052.
- 151 Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul; 7:CD001069.
- 152 Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb; 2: CD011494.
- 153 Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep; 9:CD011506.

- 154 Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:61–67.e4.
- 155 Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1(1):CD001074.
- 156 Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Fawzi WW, Missmer SA, Lieberman E, et al. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Jan; 137(1):e20152238.
- 157 Charpak N, Tessier R, Ruiz JG, Hernandez JT, Uriza F, Villegas J, et al. Twenty-year follow-up of kangaroo mother care versus traditional care. *Pediatrics*. 2017 Jan;139(1): e20162063.
- 158 Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015 Mar; 42(1):195–206.
- 159 www.nice.org.uk/guidance/cg149
- 160 McPherson C, Liviskie C, Zeller B, Nelson MP, Newland JG. Antimicrobial stewardship in neonates: challenges and opportunities. *Neonatal Netw*. 2018 Mar;37(2):116–23.
- 161 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12(12):CD000503.
- 162 Barrington KJ. Management during the first 72 h of age of the periviable infant: an evidence-based review. *Semin Perinatol*. 2014 Feb;38(1):17–24.
- 163 Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar;3:CD005949.
- 164 Kawai M. Reevaluation of protein intake for preterm infants. *Am J Perinatol*. 2018 Oct; 35(12):1138–41.
- 165 Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2303–5.
- 166 Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar; 3(3):CD000504.
- 167 Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug;8:CD001241.
- 168 Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun; 6:CD002971.
- 169 Dempsey EM. What should we do about low blood pressure in preterm infants? *Neonatology*. 2017;111(4):402–7.
- 170 Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2014 Apr;34(4):301–5.
- 171 Pereira SS, Sinha AK, Morris JK, Wertheim DF, Shah DK, Kempley ST. Blood pressure intervention levels in preterm infants: pilot randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild2017-314159.
- 172 Singh Y, Roehr CC, Tissot C, Rogerson S, Gupta S, Bohlin K, et al.; European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe framework for practice. *Pediatr Res*. 2018 Jul;84(S1 Suppl 1):13–7.
- 173 Finn D, Roehr CC, Ryan CA, Dempsey EM. Optimising intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge. *Neonatology*. 2017;112(2):163–71.
- 174 Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3(3):CD001242.
- 175 Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, et al.; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Nov;102(6):490–6.
- 176 Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec;12(12):CD003662. Downloaded by: Chiesi Farmaceutici S.P.A. 185.245.76.21 - 4/15/2019 11:34:09 AM 450 Neonatology 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361
- 177 Peebles ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol*. 2017 Aug;37(8):943–6.
- 178 Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep;9:CD003481.
- 179 Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr;4: CD010061.
- 180 Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar; 319(12):1221–38.
- 181 Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al.; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birthweight infants. *N Engl J Med*. 2001 Jun; 344(26):1966–72.
- 182 Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AH, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr*. 2018 Aug;18(1):262.
- 183 Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2017 May;171(5):443–9.
- 184 <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/transfusion-for-fetuses-neonates-and-older-children/>
- 185 Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al.; PINTOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1): 207–13.

- 186 Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7–16.
- 187 Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017 Aug;11(8): SC09–12.
- 188 Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul;7(7):CD005254.
- 189 El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; 12(12):CD002054.
- 190 Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD000509.
- 191 Ellsworth KR, Ellsworth MA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH, Carey WA. Association of early inhaled nitric oxide with the survival of preterm neonates with pulmonary hypoplasia. *JAMA Pediatr*. 2018 Jul; 172(7):e180761.
- 192 Dixon F, Ziegler DS, Bajuk B, Wright I, Hilder L, Abdel Latif ME, et al. Treatment with nitric oxide in the neonatal intensive care unit is associated with increased risk of childhood cancer. *Acta Paediatr*. 2018 Dec; 107(12):2092–8.

Стандарти застосування екзогенного сурфактанту

- Сучасні стандарти не вимагають обов'язкового рентгенологічного або іншого інструментального (лабораторного) підтвердження діагнозу РДС до моменту введення сурфактанту. Особливо це стосується профілактичного застосування сурфактанту. Вирішальними у визначенні відповідної потреби мають бути гестаційний вік дитини, наявність у неї типових дихальних розладів легеневого типу і кисневої залежності.

- Препарат сурфактанту потрібно ввести якомога скоріше після встановлення відповідних показань. Однак, перед уведенням сурфактанту слід обов'язково стабілізувати стан дитини (неінвазивна дихальна підтримка або ШВЛ, прийнятна SpO_2 залежно від віку, ЧСС > 100 /хв, стабільна гемодинаміка, температура тіла у межах $36,5-37,5^\circ C$).

- Першу лікувальну дозу сурфактанту вводять не пізніше 15 год життя.

- Терапію екзогенним сурфактантом здійснюють за умови суворого і чіткого дотримання вимог стерильності на всіх етапах виконання процедури. Це саме стосується теплового захисту.

- Препарат вводять ендотрахеально інстиляцією через зонд (катетер) з одним отвором на кінці, уведений безпосередньо у трахею («менш інвазивне» або «мінімально інвазивне» введення сурфактанту) або до ендотрахеальної трубки (ЕТТ).

- Менш інвазивному введенню сурфактанту (скорочено – LISA [Less Invasive Surfactant Administration]), надають перевагу, оскільки, вірогідно зменшуючи потребу у ШВЛ, порівняно з іншими методами, LISA покращує ефективність СРАР і збільшує показники виживання значно недоношених немовлят без бронхолегеневої дисплазії. Найбільш досліджений препарат сурфактанту, щодо якого є докази ефективності і безпечності уведення методом LISA, - це порактант альфа.

- Під час уведення сурфактанту без ЕТТ безпосередньо до трахеї (LISA) **дитина має дихати самостійно і перебувати на СРАР**. Кінець стерильного шлункового зонда найменшого діаметру або спеціального катетера (рис. 1) потрібно ввести безпосередньо до трахеї на глибину приблизно 1 см (25-26 тижнів гестації), 1,5 см (27-28 тижнів гестації) або 2,0 см (29-32 тижнів гестації) нижче голосових складок (спеціальний катетер має відповідні позначки). На відміну від стандартної техніки інстиляції (див. нижче), під час «менш інвазивного» введення сурфактанту **ШВЛ не застосовують** (дитина дихає самостійно). Уводять зонд або катетер у трахею за допомогою щипців Magill найменшого розміру (16 см) або без них.

- Якщо сурфактант вводять за допомогою ЕТТ, кінець зонда має ледь виступати за її край і знаходитись над біфуркацією трахеї. Перед уведенням зонд укорочують, щоб запобігти потраплянню сурфактанту до одного з

головних бронхів. Якщо для введення сурфактанту використовують катетер Баллард, останній просто вводять до ЕТТ на відповідну глибину (рис. 2).



Рис. 1. Спеціальний катетер для менш інвазивного введення сурфактанту.

Рис. 2. Багатоканальний катетер Баллард. Замість стандартного 15-мм конектора до ЕТТ приєднують подвійний конектор катетера Баллард, використання якого дозволяє вводити сурфактант, одночасно створюючи ендотрахеальний СРАР або продовжуючи ШВЛ (катетер також вводять до ЕТТ на глибину, що забезпечує вихід його кінця за межі трубки).

- Якщо новонароджена дитина перебуває на ШВЛ, безпосередньо перед введенням сурфактанту змінюють параметри вентиляції відповідно до рекомендацій локального протоколу (частота вентиляції 40-60 за 1 хв, тривалість вдиху – 0,5 с; FiO_2 , щоб підтримати $SpO_2 > 92\%$).

- До моменту введення сурфактанту потрібно забезпечити моніторинг стану життєво важливих функцій дитини, насамперед, безперервну пульсоксиметрію.

- Якщо немає ознак значної обструкції дихальних шляхів, не слід санувати трахею протягом щонайменше 1 год після введення сурфактанту.

Приготування препарату до введення

- Безпосередньо перед використанням флакон із суспензією сурфактанту зігріти у руках протягом 8-10 хв, уникаючи струшування. В умовах кімнатної температури зігрівання має тривати щонайменше 20 хв.

- Визначити потрібну дозу препарату згідно з рекомендаціями виробника, використовуючи для розрахунку (орієнтовну) масу тіла дитини при народженні.

- Дотримуючись умов стерильності:

- 1) декілька разів делікатно перевернути флакон догори дном або обернути між долонями, уникаючи струшування, після чого через голку великого діаметру (мінімум 20 G) обережно набрати весь вміст флакону у шприц;

- 2) маркувати зонд на відмітці 1, 1,5 або 2 см (як зазначено вище), якщо сурфактант буде вводиться методом LISA (у разі використання спеціального катетера маркування не потрібне); якщо сурфактант буде вводиться за допомогою ЕТТ, приготувати зонд потрібної довжини (стерильний зонд діаметром 5-6 F увести на всю довжину до такої ж за розміром стерильної ЕТТ, якою заінтубована дитина, після чого стерильними ножицями відрізати частину катетера, що виступає за межі кінця трубки; *альтернативою може бути універсальне вкорочення зонда до 8 см*);

- 3) якщо сурфактант буде вводиться через зонд (катетер), уведений до ЕТТ, приєднати укорочений зонд або катетер до шприца із сурфактантом, заповнити суспензією сурфактанту і за потреби видалити залишки препарату, залишивши у шприці із зондом лише потрібну кількість сурфактанту;

- 4) якщо сурфактант буде вводиться через додатковий просвіт ЕТТ, катетер Баллард або методом LISA, приготувати лише шприц з набраним сурфактантом (залишають у шприці лише кількість сурфактанту, яка відповідає розрахованій дозі).

«Менш інвазивна» техніка введення сурфактанту (LISA)

Місце введення: пологовий зал (операційна), відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Склад бригади: лікар-неонатолог та медична сестра.

Оснащення: стерильні рукавички; стерильний шлунковий зонд розміром 4-6F або спеціальний катетер, щипці Magill 16 см (опція); ларингоскоп з прямими клинками (розміри 0 і/або 00); шприци об'ємом 2 і 5 мл; реанімаційна Т-система або апарат, що забезпечує створення СРАР; реанімаційний мішок, реанімаційні маски для передчасно народжених дітей; назальні канюлі відповідного розміру, назофарингеальна трубка (ЕТТ діаметром 2-2,5 мм); периферійний судинний катетер G24-G26; пульсоксиметр.

Офіційно ліцензований для введення методом LISA лише порактант альфа.

Техніка введення

1. Під час виконання процедури застосовувати назальний (канюлі) або назофарингеальний (ЕТТ 2-2,5 мм уведена через ніс у носоглотку) СРАР (мінімум 6 см H_2O з початковим FiO_2 0,3, якщо термін гестації менше 28 тижнів). Якщо сурфактант вводиться профілактично:

- після відокремлення від матері забезпечити положення дитини, загорнутої в поліетиленову плівку, на правому боці, а для створення СРАР використати реанімаційну маску;
- встановити датчик пульсоксиметра на зап'ясті правої руки немовляти (предуктальне положення);
- стабілізувати стан дитини (за потреби збільшуючи тиск СРАР і/або FiO_2) і переконатись в тому, що вона дихає самостійно;
- через 5-10 хвилин ввести ЕТТ через ніс у носоглотку і приєднати конектор ЕТТ до Т-перехідника Т-системи або дихального контуру апарата СРАР;
- увести зонд у шлунок і здійснювати його декомпресію шприцом;
- катетеризувати периферичну вену, внутрішньовенно ввести кофеїну цитрат (20 мг/кг), після чого розпочати постійну інфузію розчину глюкози з кальцієм.

2. Надати дитині стандартного положення для інтубації на спині (у разі профілактичного введення це має бути приблизно через 20-25 хв після народження) і під контролем прямої ларингоскопії увести на потрібну глибину у трахею стерильний шлунковий зонд 4-6F або спеціальний катетер, приєднати до нього шприц, заповнений належною кількістю сурфактанту, і ввести повну дозу порактанту альфа у трахею протягом 0,5-3 хв; дитина під час введення сурфактанту має дихати самостійно, лежачи на спині; її положення не змінюють.

3. Щоб контролювати потрапляння сурфактанту до трахеї, під час його введення потрібно безперервно аспірувати вміст шлунка шприцом. Якщо сурфактант з'являється у шлунковому вмісті, слід увести зонд (катетер) глибше.

4. Під час виконання процедури постійно контролювати стан життєво важливих функцій (самостійне дихання, SpO_2 , ЧСС, температуру тіла).

5. Після введення сурфактанту продовжити лікування зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (6-8 см H_2O і FiO_2 , щоб підтримати SpO_2 у межах 90-95%).

6. Якщо під час введення сурфактанту виникають апное і (або) брадикардія, процедуру потрібно припинити до стабілізації стану дитини. Якщо виникає апное з десатурацією нижче 60%, слід розпочати неінвазивну ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку або реанімаційну маску. У разі

тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

7. Передбачити необхідність повторного введення сурфактанту, якщо потреба у додатковому кисні з $\text{FiO}_2 > 40\%$ зберігається довше 3 год або з $\text{FiO}_2 > 30\%$ - довше 6 год.

8. Якщо незважаючи на збільшення параметрів неінвазивної дихальної підтримки (CPAP до 10 см H_2O , спроба дворівневого CPAP або nIPPV/nBЧОВ), спостерігаються зростання тяжкості дихальних розладів, повторні апное, збільшення потреби в кисні, $\text{pH} < 7,2$ і/або $\text{PaO}_2 < 40$ мм рт. ст., показана інтубація трахеї і ШВЛ.

Уведення сурфактанту за допомогою техніки INSURE (INtubate-SURfactant-Extubate)

Місце введення: пологовий зал (операційна), відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Склад бригади: лікар-неонатолог та медична сестра.

Оснащення: стерильні рукавички; стерильний шлуноків зонд розміром 4-6F або катетер Баллард 5F, ларингоскоп з прямими клинками (розміри 0 і/або 00); ЕТТ діаметром 2,5-3,0 мм; стерильні ножиці; шприци об'ємом 2 і 5 мл; реанімаційна Т-система або апарат, що забезпечує створення CPAP; реанімаційний мішок, реанімаційні маски для передчасно народжених дітей; назальні канюлі відповідного розміру; назофарингеальна трубка (ЕТТ діаметром 2-2,5 мм); периферичний судинний катетер G24-G26; пульсоксиметр.

Техніка введення

1. Застосовувати назальний або назофарингеальний CPAP під час виконання процедури (мінімум 6 см H_2O з початковим FiO_2 0,3, якщо термін гестації менше 28 тижнів). Якщо використовується ЕТТ з подвійним просвітом або катетер Баллард, під час процедури може застосовуватись ендотрахеальний CPAP.

2. Установити датчик пульсоксиметра на зап'ясті правої руки немовляти (якщо не встановлено); стабілізувати стан дитини (за потреби збільшуючи тиск CPAP і/або FiO_2); увести зонд у шлунок.

3. Катетеризувати периферичну вену, внутрішньовенно ввести кофеїну цитрат (20 мг/кг) й інші ліки відповідно до локального протоколу¹, після чого розпочати постійну інфузію розчину глюкози з кальцієм.

4. Інтубувати трахею, після чого швидко підтвердити правильність

¹ Застосування оригінальної методики INSURE у сучасному варіанті окрім кофеїну цитрату (20 мг/кг) передбачає додаткове внутрішньовенне введення атропіну (0,02 мг/кг), фентанілу (2 мкг/кг) і тіопенталу (4 мг/кг) перед інтубацією трахеї. У даний час відсутній консенсус щодо потреби рутинного застосування цих ліків, оскільки седация і наркотичне знеболення негативно впливають на здатність дитини ефективно дихати самостійно після введення сурфактанту.

місцезнаходження кінця ЕТТ (колориметричний датчик CO₂, показники SpO₂ і ЧСС, аускультация, рухи грудної клітки, сантиметрова відмітка ЕТТ на рівні верхньої губи тощо).

5. За потреби санувати ендотрахеальну трубку з дотриманням належних вимог.

6. Фіксувати голову по середній лінії, після чого ввести до ЕТТ вкорочений заповнений сурфактантом зонд або катетер Баллард, приєднаний до шприца із сурфактантом.

7. Упродовж кількох секунд обережно ввести розраховану дозу сурфактанту, після чого відразу видалити зонд і вручну вентилувати легені дитини реанімаційним мішком або Т-системою протягом 30-60 с. Використовувати попередню FiO₂, частоту вентиляції 40-60 за хвилину і мінімальний тиск на вдиху, що забезпечує стабільність (зростання) SpO₂ або ледь помітні екскурсії грудної клітки.

8. Рутинна фіксація ЕТТ лейкопластиром у разі застосування техніки INSURE не рекомендується.

9. За умови стабільного стану дитини (адекватне самостійне дихання, SpO₂ ≥ 90%, ЧСС ≥ 100 ударів за 1 хв) якомога скоріше екстубувати трахею і відновити СРАР або неінвазивну вентиляцію через носові канюлі (маску) або назофарингеальну трубку; вирішують щодо можливості (доцільності) екстубації індивідуально, з урахуванням клінічної інформації про дитину (ступінь зрілості, наявність і адекватність самостійних дихальних зусиль, ступінь порушення загального стану тощо).

10. Процедуру INSURE вважають успішною, якщо вдається екстубувати дитину протягом 30 хв після введення сурфактанту.

Уведення сурфактанту за умови попереднього лікування дитини за допомогою ендотрахеальної ШВЛ

Місце введення: пологовий зал (операційна), відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Склад бригади: лікар-неонатолог та медична сестра.

Оснащення: стерильні рукавички; стерильний шлунковий зонд розміром 4-6F або катетер Баллард 5F, стерильні ножиці; шприци об'ємом 2 і 5 мл; реанімаційний мішок або реанімаційна Т-система.

А. Техніка інстиляції сурфактанту через зонд, уведений до ЕТТ

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини на боці². Від'єднати від ЕТТ дихальний контур і ввести до трубки вкорочений зонд або катетер Баллард, приєднаний до шприца і заповнений сурфактантом³.

² - відповідно до офіційних рекомендацій виробників сурфактанту, які ґрунтуються на результатах класичних досліджень, виконаних у 90-ті роки минулого століття; у сучасній клінічній практиці сурфактант часто вводять

2. Упродовж кількох секунд обережно ввести половину розрахованої дози сурфактанту, після чого відразу видалити зонд і, зберігаючи його стерильність, вентилювати легені вручну реанімаційним мішком (частота 40-60/хв) протягом 30-60 с⁴.

3. Після стабілізації стану дитини повернути її на інший бік і так само ввести другу половину дози сурфактанту, після чого видалити зонд і вентилювати легені вручну реанімаційним мішком (частота 40-60/хв) протягом 30-60 с.

4. Після завершення процедури відновити апаратну ШВЛ, коригуючи параметри відповідно до стану дитини.

Б. Техніка інстиляції сурфактанту через додатковий порт ЕТТ з подвійним просвітом

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини.

2. Приєднати шприц з потрібною кількістю сурфактанту до проксимального порту другого просвіту ЕТТ і ввести повну дозу сурфактанту приблизно за 1 хвилину, не перериваючи ШВЛ і не змінюючи положення дитини.

3. Коригувати параметри ШВЛ залежно від стану дитини.

Додаткові заходи під час введення сурфактанту

Під час введення сурфактанту необхідно спостерігати за рухами грудної клітки, показниками SpO_2 і ЧСС:

1. Апноє, зменшення амплітуди рухів грудної клітки і (або) десатурація і брадикардія можуть бути спричинені обструкцією дихальних шляхів сурфактантом.

2. Якщо виникають апноє (диспноє) з десатурацією нижче 60-80% і (або) брадикардією менше 60/хв, слід розпочати ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку, реанімаційну маску або ЕТТ (якщо дитина заінтубована).

3. Якщо ефективні рухи грудної клітки не відновляються після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1-2 см H_2O .

одномоментно (не розділяючи дози на 2 порції), зберігаючи положення дитини на спині (не повертаючи дитину на боки).

³ - альтернативою може бути введення сурфактанту через приєднаний до ЕТТ катетер Баллард (під час такого введення доцільно продовжувати ШВЛ, приєднавши Т-перехідник реанімаційної Т-системи або реанімаційний мішок до конектора ЕТТ; після видалення катетера з ЕТТ ШВЛ протягом 30-60 с також здійснюють вручну).

⁴ - як вже зазначалось, альтернативою може бути одномоментне введення повної дози сурфактанту без зміни положення дитини; особливо прийнятною така опція є за умови введення меншого об'єму сурфактанту і/або використання ЕТТ з додатковим просвітом. Якщо використовується додатковий просвіт ЕТТ, сурфактант вводять протягом приблизно 60 с з одночасною ШВЛ.

Оцінювання тяжкості дихальних розладів

1. Тяжкі дихальні розлади

Сумарна оцінка ≥ 7 балів за шкалами Довнеса або Сільвермана, або „тяжкий” за спрощеною шкалою ВООЗ.

2. Помірні дихальні розлади

Сумарна оцінка 4-6 балів за шкалами Довнеса або Сільвермана, або „помірний” за спрощеною шкалою ВООЗ.

3. Легкі дихальні розлади

Сумарна оцінка 1-3 бали за шкалами Довнеса або Сільвермана, або „легкий” за спрощеною шкалою ВООЗ.

Клінічне оцінювання тяжкості дихальних розладів за шкалою Downes (1970)

ОЗНАКИ	Бали		
	0	1	2
Частота дихання/хвилину	60	60-80	> 80 або епізоди апное
Центральний ціаноз	Немає	Під час дихання повітрям	Під час дихання 40% киснем
Ретракції	Немає	Незначні	Помірні або значні
Стогін на видиху	Немає	Визначається під час аускультатії	Чути без аускультатії
Аускультатія* (під час крику)	Дихання вислуховується добре	Дихання ослаблене	Дихання ледь чути
* - якість звуку на висоті вдиху під час аускультатії по середньоаксиллярній лінії.			

Клінічне оцінювання тяжкості дихальних розладів за шкалою Silverman-Anderson (1956)

ОЗНАКИ	Бали		
	0	1	2
Верхня частина	Рухається	Відставання від	Западає, а живіт

ОЗНАКИ	Бали		
	0	1	2
грудної клітки	синхронно з животом	рухів живота або незначне западання	піднімається
Ретракції міжреберних проміжків	Немає	Ледь помітне втягнення міжреберних проміжків на вдиху	Значне втягнення міжреберних проміжків на вдиху
Ретракції мечоподібного відростка	Немає	Ледь помітне западання мечоподібного відростка	Значне западання мечоподібного відростка
Роздування крил носа	Немає	Мінімальне	Значне
Стогін на видиху	Немає	Визначається під час аускультатії	Чути без аускультатії

Класифікація тяжкості дихальних розладів (ВООЗ, 2003)

Частота дихання	Стогін на видиху або ретракції	Класифікація
Понад 90 за 1 хв	Наявні	Тяжкі
	Відсутні	Помірні
60-90 за 1 хв	Наявні	
	Відсутні	Легкі

Принципи корекції параметрів ШВЛ залежно від результатів дослідження газового складу крові

Парціальний тиск кисню (P_{aO_2})	Парціальний тиск вуглекислого газу (P_{aCO_2})	Потрібна дія
$\downarrow P_{aO_2}$	$\uparrow P_{aCO_2}$	- $\uparrow$ Піковий тиск на вдиху (PIP), що підвищить середній тиск в дихальних шляхах (СТДШ) - У дітей, які дихають самостійно, можливо $\uparrow$ частоти вентиляції
$\downarrow P_{aO_2}$	$N^* P_{aCO_2}$	- $\uparrow$ СТДШ - $\uparrow$ FiO_2 - Не змінювати PIP (тобто $\uparrow$ позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) і/або тривалість вдиху Ti)
$\downarrow P_{aO_2}$	$\downarrow P_{aCO_2}$	- $\uparrow$ FiO_2 - $\uparrow$ СТДШ ($\uparrow$ PEEP і/або тривалість вдиху Ti) - Альтернативний діагноз: стійка легенева гіпертензія, сепсис, шок
$N P_{aO_2}$	$\uparrow P_{aCO_2}$	- $\downarrow$ PEEP - $\uparrow$ Частоту вентиляції - Не змінювати СТДШ
$N P_{aO_2}$	$\downarrow P_{aCO_2}$	- $\downarrow$ Частоти вентиляції - Використовувати попередній СТДШ
$\uparrow P_{aO_2}$	$\uparrow P_{aCO_2}$	- Виключити механічні причини порушення прохідності ендотрахеальної трубки - $\downarrow$ PEEP - $\downarrow$ Ti - $\downarrow$ FiO_2 - $\uparrow$ Частоту вентиляції

Парціальний тиск кисню (P_{aO_2})	Парціальний тиск вуглекислого газу (P_{aCO_2})	Потрібна дія
$\uparrow P_{aO_2}$	$N P_{aCO_2}^*$	- $\downarrow$ СТДШ - $\downarrow$ FiO_2
$\uparrow P_{aO_2}$	$\downarrow P_{aCO_2}$	- $\downarrow$ PIP - $\downarrow$ Частоту вентиляції - $\downarrow$ FiO_2
$N P_{aO_2}$	$N P_{aCO_2}$	Нічого не міняти

Примітка. * - N – нормальне (прийнятне) значення показника.