

ЗМІСТ

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	3
РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ Клінічна настанова.....	44
АНТЕНАТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.....	107

© АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ, 2018

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
РОЗРОБЛЕНО АСОЦІАЦІЄЮ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
ЗА МЕТОДОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ
ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТНОГО ЦЕНТРУ МОЗ УКРАЇНИ**

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ),
ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

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

ВСТУП

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається важливою клінічною проблемою передчасно народжених дітей. Упродовж багатьох років удосконалюються підходи до його профілактики і лікування, що сприяє поліпшенню показників виживання найбільш незрілих немовлят.

Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (далі – УКПМД) передчасно народженим дітям з РДС розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою створення єдиної комплексної й ефективної системи надання медичної допомоги новонародженим дітям з розладами дихальної функції. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даного стану й адекватного лікування дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

Після затвердження «Клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» у 2010, 2013 і 2016 рр. були опубліковані три перегляди Європейської погоджувальної клінічної настанови щодо надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС. Нові рекомендації щодо профілактики і лікування цього важливого захворювання періоду новонародженості, які були представлені у цих настановах, визначили необхідність розробки нових вітчизняних медико-технологічних документів, присвячених цій проблемі.

УКПМД розроблений на основі клінічної настанови «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах – третинних джерелах, а саме, European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update.

Ознайомитися з клінічною настановою можна за посиланням <http://mtd.dec.gov.ua/>

УКПМД розроблений мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, організатори охорони здоров'я й інші спеціалісти.

Відповідно до ліцензійних вимог та стандартів акредитації у закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) має бути наявний внутрішній документ ЗОЗ / клінічний маршрут пацієнта, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу тощо на локальному рівні.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

- АБТ – антибіотикотерапія
БЛД – бронхолегенева дисплазія
ВАП – відкрита артеріальна протока
ВЧОВ – високочастотна осциляторна вентиляція легень
ВШК – внутрішньошлуночкові крововиливи
ДП – дихальна підтримка
ДР – дихальні розлади
ЕТТ – ендотрахеальна трубка
ЗОЗ – заклад охорони здоров'я
КЛС – кислотно-лужний стан
НДП – неінвазивна дихальна підтримка
НЕК – некротизуючий ентероколіт
РДС – респіраторний дистрес-синдром
СРБ – С-реактивний білок
ТТ – термін гестації
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
УКПМД – уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ШВЛ – штучна вентиляція легенів
СРАР – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах
FiO₂ – частка кисню у вдихуваній газовій суміші
Hb – гемоглобін
NIPPV – назальна періодична вентиляція під 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
VTV – вентиляція з цільовим дихальним об'ємом

ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Респіраторний дистрес-синдром новонароджених

1.2. Код стану за МКХ-10: P22.0

1.3. Протокол призначений для лікарів-неонатологів, лікарів-педіатрів, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги новонародженим, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

1.4. Мета протоколу: Покращити якість медичної допомоги новонародженим з респіраторним дистрес-синдромом шляхом впровадження сучасних підходів до ефективних профілактики, діагностики і лікування та водночас мінімізувати можливі негативні наслідки, зокрема, ризик бронхолегеневої дисплазії (БЛД).

1.5. Дата складання протоколу: листопад 2017 р.

1.6. Дата перегляду протоколу: листопад 2021 р.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу

**Знаменська
Тетяна
Костянтинівна**

заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», президент Асоціації неонатологів України, голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;

**Добрянський
Дмитро
Олександрович**

професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;

**Ліщишина Олена
Михайлівна**

директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст. н. с., к. мед. н., заступник голови з методологічного супроводу;

**Авраменко Тетяна
Василівна**

завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д. мед. н., професор, заслужений лікар України;

- Бакаєва Олена
Миколаївна** завідувач неонатологічним центром НДСЛ «Охматдит» МОЗ України;
- Батман Юрій
Анастасович** Заступник головного лікаря з неонатології пологового будинку «Лелека», д. мед. н., професор;
- Воробйова Ольга
Володимирівна** професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;
- Годованець Юлія
Дмитрівна** професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д. мед. н., професор;
- Камінський
В'ячеслав
Володимирович** завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;
- Клименко Тетяна
Михайлівна** завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професор;
- Ковальова Олена
Михайлівна** професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;
- Кондратова Ірина
Юріївна** керівник Харківського Регіонального перинатального центру;
- Коржинський
Юрій Степанович** завідувач кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор;
- Куріліна
Тетяна Валеріївна** професор кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н.;

**Мавропуло
Тетяна Карлівна**

професор кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор;

**Нікуліна
Людмила Іванівна**

головний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д. мед. 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.мед.н., професор;

**Похилько Валерій
Іванович**

завідувач кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;

**Починок Тетяна
Вікторівна**

професор кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. мед. н., професор;

**Ріга Олена
Олександрівна**

професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д. мед. н.;

**Редько
Ірина
Іванівна**

професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор;

**Ткаченко Руслан
Опанасович**

професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;

**Чуйко
Марія
Миколаївна**

професор кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н.;

**Шунько
Єлизавета
Євгеніївна**

завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д. мед. н., професор;

**Яблонь
Ольга Степанівна**

завідувач кафедри Вінницького національного медичного університету імені Н. І. Пирогова, д. мед. н., професор;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

**Горох
Євгеній
Леонідович**

начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к. т. н.;

**Мігель Олександр
Володимирович**

начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

**Шилкіна Олена
Олександрівна**

начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua. Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://mtd.dec.gov.ua/>

Рецензенти:

**Мазмонян
Павло
Артемович**

експерт ВООЗ, завідувач кафедри неонатології Єреванського державного медичного університету, головний неонатолог МОЗ РА, д. мед. н., професор;

**Боршевська-Кор-
нацька Марія
Катажина**

голова Польського товариства неонатологів, керівник клініки неонатології й інтенсивної терапії новонароджених Варшавського медичного університету, д. мед. н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Хоча первинно РДС є захворюванням, спричиненим дефіцитом сурфактанту, який у свою чергу призводить до легеневої недостатності невдовзі після народження, з удосконаленням методів профілактики і лікування класичний перебіг РДС змінився. Типові рентгенологічні зміни у легенях («матове скло з повітряними бронхограмами») зрідка трапляються сьогодні завдяки раннім застосуванню сурфактантної терапії і створенню постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP). Результати аналізу газового складу крові і рентгенологічні зміни у легенях також поступово втрачають своє значення у ранній діагностиці РДС, оскільки лікарі перейшли до більш прагматичного застосування сурфактанту, використовуючи клінічне оцінювання наявності і тяжкості дихальних розладів, а також потрібні дитині концентрації кисню на дуже ранніх стадіях розвитку захворювання. Тому важко точно визначити, скільки дітей справді хворіють на РДС. Із 4142 дітей в Європі, дані яких були подані до мережі Vermont Oxford Network протягом 2015 р., статистичний код РДС

був використаний у близько 80 % немовлят, народжених на 28 тиж гестації, й у 95 % новонароджених з гестаційним віком 24 тиж. Проте, результати нещодавніх масштабних клінічних досліджень доводять, що за умови раннього застосування СРАР допомогу приблизно половині дітей з гестацією 26-29 тиж можна надавати без інтубації трахеї або введення сурфактанту. Отже, згадана вище значна частота РДС може відображати практику формальної діагностики РДС в новонароджених, яким вводили сурфактант профілактично або призначали дихальну підтримку (ДП) в перші години життя.

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 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень цього захворювання помирає основна частка пацієнтів сучасних вітчизняних відділень інтенсивної терапії новонароджених.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Респіраторний дистрес-синдром новонароджених (РДС) – це гостре захворювання легень, яке виникає переважно в недоношених новонароджених внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи. Його клінічні симптоми з'являються невдовзі після народження, а клінічний перебіг за відсутності лікування супроводжується погіршенням стану протягом перших двох днів життя. Дефіцит сурфактанту може спричинюватись недостатньою ендогенною продукцією або інактивацією.

На сьогодні в усіх регіонах України існують технологічні можливості й умови для використання методів профілактики і лікування РДС відповідно до найсучасніших світових стандартів. Зокрема, у більшості вітчизняних акушерських установах (відділеннях) III рівня перинатальної допомоги і відділеннях інтенсивної терапії новонароджених упродовж останніх років впроваджено й успішно застосовуються сучасні підходи до на-

дання початкової допомоги передчасно народженим дітям з використанням неінвазивної дихальної підтримки і сурфактантної терапії, а також увесь спектр методів сучасної штучної вентиляції легень. Незважаючи на це, у різних регіонах країни такі існують відмінності у клінічній практиці, а сучасні підходи до профілактики і лікування РДС реалізовано належним чином не у всіх профільних закладах охорони здоров'я. Отже, важливим завданням нових медико-технологічних документів, присвячених проблемі РДС, є стандартизація й оптимізація медичної допомоги передчасно народженим дітям найвищого перинатального ризику.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. Постнатальна профілактика РДС і стабілізація стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні

Положення протоколу

Профілактичні заходи під час надання медичної допомоги недоношеній дитині після народження мають сприяти її поступовій адаптації до позаутробних умов життя, із застосуванням якомога меншої кількості утручань, які можуть бути потенційно шкідливими.

До складу реанімаційної бригади потрібно залучати лікарів відділення інтенсивної терапії новонароджених, а за відсутності такого відділення в закладі охорони здоров'я – неонатолога(ів) з навичками інтубації трахеї.

У ЗОЗ слід передбачити необхідність використання набору обладнання для розширеної реанімаційної допомоги згідно з чинними медико-технологічними документами з надання початкової, реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим.

Пологові зали й операційні перинатальних центрів і лікарень III рівня мають бути оснащені Т-системами, зволожувачами і газовими змішувачами, щоби забезпечити можливість застосовувати додатковий кисень різної концентрації.

Обґрунтування

Відтермінування перетискання пуповини доти, доки легені не наповняться повітрям і не встановиться адекватне надходження крові до лівого передсердя, сприяє більш фізіологічній постнатальній адаптації новонародженої дитини і дозволяє уникнути коливань артеріального тиску. Підтримка плацентарно-фетальної трансфузії забезпечує вищий гематокрит і тимчасове підвищення артеріального тиску з меншою потребою в інотропній підтримці і меншою кількістю внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК). Відтискання («зціджування») пуповини у недоношених новонароджених може бути альтернативою пізньому перетисканню пуповини, особливо під час кесарського розтину (КР) або у невідкладних ситуаціях.

Досягнення нормальних початкових показників сатурації, виміряних за допомогою пульсоксиметра на правому зап'ясті (долоні), у дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні в перші 10 хв життя зазвичай визначає потребу застосування близько 30-40 % кисню.

Недоношеним дітям, які після народження дихають самостійно, потрібно якомога скоріше призначати СРАР за допомогою маски або коротких носових канюль, уникаючи рутинної санації верхніх дихальних шляхів і ШВЛ. Обережна ШВЛ потрібна новонародженим з відсутнім самостійним диханням або брадикардією; а наповнення легень не має очевидних переваг порівняно з періодичною вентиляцією.

Дії

Обов'язкові

3.1.1. За наявності самостійного дихання відтермінувати перетискання пуповини до 60 с після народження, утримуючи недоношену дитину нижче рівня плаценти, щоби сприяти плаценто-фетальній трансфузії; або швидко 3-4 рази «відтиснути» кров із пуповини в напрямку до дитини, якщо з будь-яких причин очікування неможливе.

3.1.2. Забезпечити адекватний тепловий захист: температура повітря в пологовому приміщенні (суміжній кімнаті, де надають

допомогу дитині) має перевищувати 25°C; для зниження ризику гіпотермії під час надання початкової допомоги дітям з терміном гестації < 28 тиж слід застосовувати поліетиленові мішки або оклюзійне обгортання прозорою плівкою під джерелом променевого тепла; для запобігання перегрівання передчасно народженої дитини під джерелом променевого тепла, використовувати сервоконтроль температури тіла протягом перших 10 хв надання допомоги.

3.1.3. Приєднати датчик пульсоксиметра до правого зап'ястка (долоні) недоношеної дитини відразу після народження.

3.1.4. За наявності самостійного дихання починати стабілізацію стану дитини за допомогою СРАР через маску або носові канюлі, використовуючи тиск щонайменше 6 см H₂O.

3.1.5. За відсутності самостійного дихання або наявності брадикардії обережно «наповнювати» (вентилувати) легені з піковим тиском на вдиху (PIP) 20-25 см H₂O через маску з наступним застосуванням СРАР після відновлення самостійного дихання.

3.1.6. Концентрацію кисню, яку використовують під час реанімації, потрібно контролювати за допомогою змішувача; початкова концентрація кисню для дітей з терміном гестації < 28 тиж становить 30 %, а для новонароджених 28-32 тиж – 21-30 %; потребу збільшувати або зменшувати концентрацію кисню слід визначати за даними пульсоксиметрії, яку розпочинають відразу після народження.

3.1.7. Якщо стан дитини не покращився після ШВЛ через маску/канюлі, слід інтубувати трахею. Значно недоношеним немовлятам, які у комплексі стабілізаційних заходів потребують інтубації трахеї, слід вводити сурфактант.

Бажані

3.1.8. Переводити немовля з пологового приміщення в палату, не перериваючи СРАР під час транспортування, і продовжувати СРАР в палаті.

3.2. Діагностика

Положення протоколу

Діагноз РДС у недоношеної новонародженої дитини встановлюють на підставі таких ознак:

а) поява клінічних симптомів дихальних розладів в перші 6 год життя;

б) потреба призначати додатковий кисень, щоб підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) > 90 % або PaO_2 > 50 мм рт. ст. (> 6,6 кПа);

в) рентгенографічні дані:

- дифузний сітчасто-зернистий рисунок (1 стадія);
- розтягнення проксимальних бронхів на тлі зниженої прозорості легневих полів (видимі повітряні контури бронхіального дерева («бронхограма») виходять за межі тіні серця) (2-3 стадії);
- нечіткі або відсутні границі серця (3-4 стадії);
- зменшення дихального об'єму (2-4 стадії);
- «білі» легені (4 стадія).

Обґрунтування

Клінічні симптоми РДС з'являються в перші 6 год після народження недоношеної дитини і прогресують протягом наступних двох діб. Раннє призначення неінвазивної дихальної підтримки, профілактичне введення сурфактанту і рання інтубація значно недоношених новонароджених можуть змінювати класичний клінічний перебіг захворювання та його рентгенологічні ознаки.

Дії

Обов'язкові

3.2.1. Під час об'єктивного лікарського обстеження новонародженої дитини звертати прицільну увагу на наявність дихальних розладів (ДР) та оцінювати їх динаміку (тахіпноє [частота дихання > 60/хв], диспноє, стогін на видиху, втягнення податливих ділянок грудної клітки, «парадоксальне» дихання, роздування крил носа, ціаноз шкіри і слизових оболонок, потреба призначати додатковий кисень, щоб підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2) > 90 %).

3.2.2. Якщо виявлено ДР, розпочати моніторинг стану життєвих функцій, насамперед, безперервну пульсоксиметрію (див. п. 4.3 розділу IV), і щогодини оцінювати тяжкість ДР.

3.2.3. За наявності стійких або прогресуючих у тяжкості ДР при-

значити додаткове обстеження:

- рентгенографію органів грудної клітки;
- загальний аналіз крові і вміст С-реактивного білка у сироватці крові через 6-12 год після народження;
- визначення вмісту глюкози в крові;
- визначення газового складу і кислотно-лужного стану крові (артеріальна або капілярна кров);
- бактеріологічне дослідження (культура) крові до призначення антибіотиків.

3.3. Лікування

Положення протоколу

Лікувальні заходи під час надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з РДС передбачають: неінвазивну дихальну підтримку (ДП) або штучну вентиляцію легень (ШВЛ), сурфактантну терапію, використання додаткового кисню за потреби, моніторинг стану та підтримуючі заходи, корекцію артеріальної гіпотензії тощо.

Оптимальною стратегією допомоги новонародженим з РДС є якомога скоріше створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР) з раннім лікувальним введенням сурфактанту.

Для профілактики і лікування РДС слід застосовувати сурфактанти природного походження.

Щоби збільшити ймовірність успіху неінвазивної ДП і скорочення тривалості ШВЛ, призначають метилксантини і стероїди, а також застосовують прийнятну гіперкапнію.

Обґрунтування

Якомога скоріше створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (СРАР) після народження і введення сурфактанту (за наявності показань) зменшують частоту і важкість РДС, а також потребу застосовувати ШВЛ. Ці заходи є основою сучасної стратегії профілактики і лікування новонароджених з РДС.

За умови антенатального використання стероїдів профілактичне застосування сурфактанту є обґрунтованим лише для надзвичай-

но недоношених дітей (термін гестації < 26 тиж) або для значно недоношених немовлят (< 34 тиж), які в пологовій залі потребують інтубації трахеї і ШВЛ.

Призначення СРАР відразу після народження дитини з подальшим раннім вибіркоким лікувальним введенням сурфактанту немовлятам з ознаками РДС, дозволяє загалом зменшити потребу в екзогенному сурфактанті, уникнути ШВЛ або принаймні зменшити тривалість останньої. Застосування синхронізованої NIPPV (назальна періодична вентиляція під позитивним тиском) (за допомогою апарата ШВЛ, а не пристрою, що забезпечує дворівневу дихальну підтримку – BiPAP) може зменшувати ризик невдалої екстубації і частоту бронхолегеневої дисплазії (БЛД).

Якомога скоріше призначення сурфактанту на початковій стадії захворювання дозволяє запобігти виникненню ускладнень і збільшує шанси уникнути ШВЛ. Ранньою ознакою неефективного СРАР в недоношеній дитини вважається потреба в кисні > 30 % в перші 2 год життя, що в свою чергу обґрунтовує доцільність раннього введення їй екзогенного сурфактанту за допомогою менш інвазивних методів. Підтримання нижчих меж кисневої сатурації (85-89 %) не забезпечує зменшення частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД) або важкої ретинопатії недоношених, натомість підвищує ризик виникнення некротизуючого ентероколіту і призводить до достовірного збільшення смертності у недоношених немовлят. Оптимальним на сьогодні вважається підтримання сатурації у межах 90-94 %, хоча верхня безпечна межа SpO₂ все ще залишається невідомою.

Якщо для досягнення адекватного наповнення легень необхідно застосувати високий тиск, обґрунтованою альтернативою ШВЛ є високочастотна осциляторна вентиляція легень (ВЧОВ). Завдяки високій частоті вентиляції ВЧОВ забезпечує газообмін з використанням невеликого дихального об'єму у «відкритих» легенях, що досягається підтриманням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах.

Раннє призначення кофеїну цитрату немовлятам з масою тіла при народженні до 1250 г забезпечує істотне скорочення періоду вентиляції легень, зменшення частоти БЛД, важкої ретинопатії

і потреби лікувати відкриту артеріальну протоку, а також достовірне покращення віддалених неврологічних наслідків у віці 18 міс (скоригований вік), 5 й 11 років.

Відомо, що призначення стероїдів недоношеним новонародженим зменшує ймовірність виникнення БЛД, однак асоціюється з підвищеним ризиком дитячого церебрального паралічу. Однак, наявність БЛД також пов'язана з несприятливим неврологічним прогнозом, і чим вищим є ризик БЛД, тим більшою буде потенційна користь від постнатального призначення стероїдів. На сьогодні малі дози дексаметазону (< 0,2 мг/кг на добу) рекомендуються для дітей, які залишаються залежними від ШВЛ протягом 1-2 тиж.

3.3.1. Сурфактантна терапія

Дії

Обов'язкові

3.3.1.1. Профілактичне введення сурфактанту (в перші 15 хв життя дитини після стабілізації стану) в пологовому приміщенні потрібно передбачити новонародженим з терміном гестації < 28 тиж, матері яких не отримали стероїди профілактично, і/або новонародженим з терміном гестації < 32 тиж, які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану в комплексі заходів початкової (реанімаційної) допомоги.

3.3.1.2. Для оптимального лікування РДС рекомендовано застосовувати порактант альфа в початковій дозі 200 мг/кг, оскільки ця доза є ефективнішою, ніж 100 мг/кг порактанту альфа або берактанту. У початковій дозі 200 мг/кг застосовується тільки порактант альфа.

3.3.1.3. Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню сурфактанту після початкового призначення СРАР з тиском щонайменше 6 см H₂O. Зокрема, новонародженим з терміном гестації ≤ 26 тиж таке введення показано, якщо FiO₂ > 0,30; а немовлятам з гестаційним віком > 26 тиж – якщо FiO₂ > 0,40. Першу лікувальну дозу препарату потрібно ввести якомога скоріше (оптимально – в перші 2 год життя дитини). Не рекомендується розпочинати лікування РДС сурфактантом після 15 год життя дитини.

3.3.1.4. У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на СРАР,

проте потребують введення сурфактанту (неефективне CPAP), останній доцільно вводити, використовуючи методику INSURE. Як альтернатива INSURE також можуть використовуватись методики «менш інвазивного» введення (LISA/MIST), зокрема, і для повторного введення сурфактанту (п. 4.2).

3.3.1.5. Другу, а за потреби і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення сурфактанту ознаки РДС прогресують, зокрема, зберігається (виникає) стійка потреба в кисні або необхідність лікування з використанням ШВЛ. Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг; дози інших препаратів сурфактанту у разі повторного введення не змінюються.

3.3.1.6. Сурфактант може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією.

3.3.1.7. Сурфактант може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

3.3.2. Киснева підтримка після стабілізації стану

Дії

Обов'язкові

3.3.2.1. У випадку додаткового призначення кисню недоношеній дитині необхідно підтримувати рівень SpO_2 у межах 90-94 %. Для цього слід встановлювати межі сигналу тривоги пульсоксиметра відповідно на 89 % і 95 %.

3.3.2.2. Після введення сурфактанту необхідно уникати гіпероксичного піку (підвищення рівня SpO_2 вище зазначених меж) шляхом швидкого зниження FiO_2 .

3.3.3. Неінвазивна дихальна підтримка

Дії

Обов'язкові

3.3.3.1. Усім дітям з ризиком РДС (народженим з терміном гестації < 32 тиж), які не потребують інтубації і ШВЛ, слід профілактично від моменту народження призначати CPAP. У новонароджених з терміном гестації ≥ 32 тиж використовувати CPAP за показаннями (поява дихальних розладів).

3.3.3.2. Важливо використовувати короткі біназальні канюлі або носові маски, а також початковий тиск 6-8 см H_2O . Подальші параметри СРАР визначають індивідуально, залежно від клінічного стану, показників оксигенації і перфузії.

3.3.3.3. Після екстубації можливою є спроба NIPPV для зменшення ризику невдалої екстубації на СРАР, однак використання цього методу дихальної підтримки в асинхронному варіанті поки що не має доведених віддалених переваг.

3.3.3.4. У фазі відлучення від ШВЛ як альтернативу СРАР у деяких новонароджених можна застосовувати назальні канюлі з високим потоком.

3.3.4. Штучна (механічна) вентиляція легень (ШВЛ)

Дії

Обов'язкові

3.3.4.1. Якщо неінвазивні методи дихальної підтримки виявились неефективними, у немовлят з РДС слід застосовувати стандартну ендотрахеальну ШВЛ, прагнучи водночас максимально скоротити її тривалість.

3.3.4.2. Доцільно застосовувати вентиляцію з цільовим дихальним об'ємом (VTV), оскільки це скорочує тривалість інвазивної дихальної підтримки, а також зменшує ризик БЛД і ВШК. Початковий дихальний об'єм повинен становити 4-5 мл/кг з наступною його корекцією відповідно до рівня $PaCO_2$ й ефективності самостійних дихальних зусиль дитини.

3.3.4.3. В якості невідкладної терапії у дітей з ознаками важкої дихальної недостатності на стандартній ШВЛ може застосуватись високочастотна осциляторна вентиляція, насамперед, для зменшення ризику виникнення синдрому витоку повітря.

3.3.4.4. Під час ШВЛ слід оцінювати газовий склад артеріальної крові і коригувати відповідні параметри вентиляції (див. додаток 2), щоби запобігти виникненню значної гіпер- і гіпокапнії, які є небезпечними для мозку дитини.

3.3.4.5. Рутинні седація і використання наркотичних анальгетиків під час ШВЛ не застосовуються.

3.3.4.6. Під час відлучення від ШВЛ доцільно толерувати помірну гіперкапнію (до 55 мм рт. ст.) за умови підтримання рН крові вище 7,22.

3.3.4.7. Кофеїну цитрат потрібно призначати з першої години життя всім немовлятам з масою тіла при народженні до 1250 г, які отримують неінвазивну дихальну підтримку і мають високий ризик наступного застосування ШВЛ. Також кофеїну цитрат застосовують всім дітям, які отримують ШВЛ для прискорення екстубації. Терапію кофеїном цитратом слід розпочати відразу після початку ШВЛ. Лікування кофеїном цитратом у клінічній практиці повинно тривати до досягнення новонародженими скоригованого (постменструального) віку 34 тиж, після чого ризик апное значно зменшується.

3.3.4.8. Доза насичення кофеїну цитрату становить – 20 мг/кг (внутрішньовенно або внутрішньо), підтримуюча доза – 5 мг/кг (внутрішньовенно або внутрішньо).

3.3.4.9. Якщо недоношена дитина має значний ризик формування БЛД, потребуючи ШВЛ довше 1-2 тиж, щоб полегшити екстубацію, доцільно призначати короткий курс дексаметазону. Початкову дозу 0,15-0,2 мг/кг на добу поступово зменшують протягом 7-10 днів, маючи на меті екстубацію трахеї у цей період.

3.3.4.10. З метою зменшення ризику виникнення БЛД інгаляційні стероїди рутинно не застосовуються.

3.3.5. Моніторинг стану і підтримуючі заходи

Щоби досягнути найкращих результатів виходжування передчасно народжених дітей з РДС, необхідно від народження забезпечити моніторинг стану життєвих функцій (див. п. 4.3 розділу IV) та належний догляд, який передбачає: а) підтримання температури тіла, призначення рідини і нутрієнтів; б) призначення антибіотиків; в) корекцію артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин.

Важливою є також можливість виконання лабораторних досліджень, зокрема, належного моніторингу газового складу і кислотно-лужної рівноваги крові, вмісту електролітів у сироватці крові, гематологічних показників тощо із застосуванням мікрометодів.

Підтримання температури тіла, призначення рідини і нутрієнтів

Дії

Обов'язкові

3.3.5.1. Температуру тіла дитини потрібно підтримувати у межах 36,5-37,5°C, починаючи з пологового приміщення і протягом усього періоду лікування.

3.3.5.2. Більшості новонароджених з РДС, які знаходяться в інкубаторі з необхідним рівнем вологості, рідину слід призначати з розрахунку 70-80 мл/кг/добу, хоча деякі дуже незрілі немовлята можуть потребувати більше. Змінювати добову кількість рідини слід індивідуально, залежно від рівня натрію у сироватці крові і втрати маси тіла.

3.3.5.3. Протягом перших кількох днів життя потрібно обмежити призначення натрію до відновлення діурезу з ретельним контролем балансу рідини і рівнів електролітів.

3.3.5.4. Парентеральне харчування слід розпочинати відразу після народження. Білок призначати з першої доби життя в кількості 2,0-2,5 г/кг/добу. Уведення жирів слід також розпочинати з першої доби життя, швидко збільшуючи (якщо толерується) добову кількість до 3,0 г/кг/добу.

3.3.5.5. Мінімальне ентеральне (трофічне) годування грудним молоком (бажано) або сумішшю слід розпочати з першого дня життя, якщо гемодинаміка дитини є стабільною.

Призначення антибіотиків

Дії

Обов'язкові

3.3.5.6. Недоношеним новонародженим зі стійкими дихальними розладами до виключення діагнозу «сепсис» або «пневмонія» слід призначити антибіотики.

3.3.5.7. Як стартову схему емпіричної антибіотикотерапії використовувати комбінацію напівсинтетичного амінопеніциліну й аміноглікозиду.

3.3.5.8. Антибіотикотерапію необхідно припинити відразу після виключення діагнозу «сепсис» або «пневмонія».

Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин

Дії

Обов'язкові

3.3.5.9. Лікувати артеріальну гіпотензію, наявність якої доводять ознаки недостатньої перфузії тканин (олігурія, ацидоз, недостатнє наповнення капілярів – симптом «білої плями» > 3 с тощо), а не просто знижені показники артеріального тиску. Ліки для корекції артеріальної гіпотензії наведено у додатку 3.

3.3.5.10. Підтримувати належну концентрацію гемоглобіну (Hb). Нижня межа вмісту Hb в крові немовлят, які потребують дихальної підтримки, на першому тижні життя, становить 115 г/л (гематокрит – 35 %), на другому – 100 г/л (гематокрит – 30 %) і 85 г/л (гематокрит – 25 %) – у більш пізньому віці. Концентрація Hb нижче зазначених показників є показанням до переливання еритромаси.

3.3.5.11. Якщо ухвалено рішення спробувати закрити відкриту артеріальну протоку (ВАП) за допомогою ліків, перевагу слід надавати ібупрофену, як безпечнішому засобу, однак застосування парацетамолу також є прийнятним.

3.4. Виписка зі стаціонару з рекомендаціями для післягоспітального періоду

Новонароджену дитину можна виписати зі стаціонару, якщо її загальний стан є задовільним, рівень підготовки й інформування матері з питань догляду та контролю за станом дитини відповідають таким критеріям:

а) загальний стан дитини задовільний і відповідає таким ознакам: самостійне дихання адекватне з частотою 30-60 за хвилину; відсутні втягнення податливих ділянок грудної клітки; відсутні апное щонайменше протягом 7 діб до дня виписки; відсутні ціаноз шкіри і слизових оболонок;

б) дитина може підтримувати стабільну нормальну температуру тіла щонайменше 3 доби підряд до дня виписки;

в) відсутні будь-які інші показання для госпіталізації;

г) відсутні будь-які об'єктивні відхилення від норми;

д) дитина засвоює належний добовий об'єм харчування і стабільно збільшує масу тіла (щонайменше 20 г/добу протягом 3 днів підряд до дня виписки);

е) інші критерії виписки повинні відповідати положенням чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.

Перед випискою з медичного закладу батькам в усній і письмовій формі радять, що вони повинні звернутися до лікаря (наприклад, первинної ланки: дільничного лікаря загальної практики або медичного закладу невідкладної або швидкої допомоги), якщо у дитини виникає будь-який з небезпечних симптомів (згідно з рекомендаціями чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні).

Слід інформувати батьків про потенційні довгострокові (віддалені) наслідки хвороби дитини та ймовірні заходи з відновлення. Надаючи інформацію і плануючи подальші дії, слід враховувати розуміння стану справ та побажання батьків.

Після виписки додому, протягом перших 48 год новонароджений повинен бути оглянутий педіатром (сімейним лікарем).

3.5. Реабілітація

Реабілітаційні заходи мають здійснюватися згідно з рекомендаціями чинних медико-технологічних документів стосовно катамнестичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до 3-х років із групи ризику щодо затримки розвитку і/або виникнення хронічних захворювань.

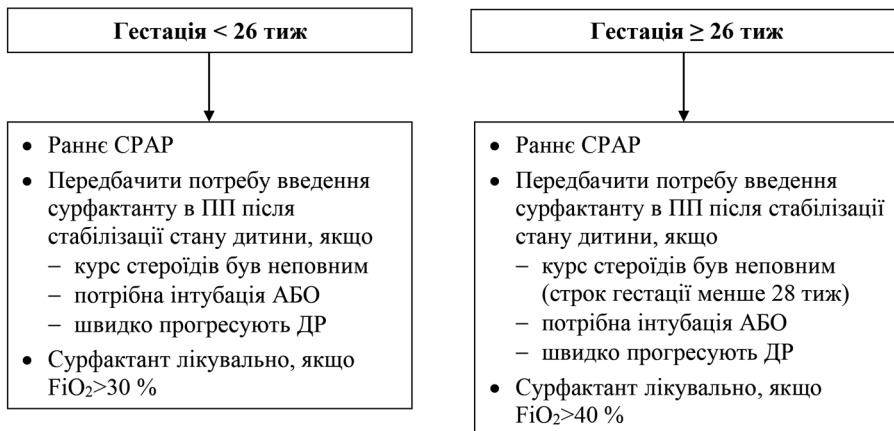
Медикаментозна терапія для реабілітації не показана.

3.6. Диспансерне спостереження

Диспансерне спостереження за значно недоношеними новонародженими дітьми, яким встановлено діагноз БЛД, має здійснюватися згідно з вимогами до диспансеризації дітей раннього віку з хронічними захворюваннями відповідно до чинних медико-технологічних документів зі здійснення катамнестичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до 3-х років із групи ризику щодо затримки розвитку і/або виникнення хронічних захворювань.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Рекомендації щодо застосування сурфактанту



Примітки: СРАР – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах; ДР – дихальні розлади; ПП – пологове приміщення; РДС – респіраторний дистрес-синдром; FiO_2 – частка кисню у вдихуваній газовій суміші.

4.2. Уведення сурфактанту

4.2.1. Загальні вимоги до введення сурфактанту

Препарат сурфактанту потрібно ввести якомога скоріше після визначення наявних показань. Однак, перед введенням сурфактанту потрібно обов'язково стабілізувати стан дитини (самостійне дихання або ШВЛ, прийнятна SpO_2 залежно від віку, ЧСС > 100/хв, стабільна гемодинаміка, температура тіла > 36,5° С).

Не рекомендується розпочинати сурфактантну терапію після 15 год життя дитини.

Терапію екзогенним сурфактантом здійснюють за умови суворого і чіткого дотримання вимог стерильності на всіх етапах виконання процедури.

Метод INSURE (інтубація-уведення сурфактанту-екстубація на СРАР або неінвазивну вентиляцію) використовують в новонароджених, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці.

Під час введення сурфактанту без ендотрахеальної трубки безпосередньо до трахеї («менш інвазивне» введення) дитина має пе-

ребувати на СРАР. Кінчик зонда (катетера) потрібно ввести безпосередньо до трахеї на глибину приблизно 1 см (25-26 тиж гестації), 1,5 см (27-28 тиж гестації) або 2,0 см (29-32 тиж гестації) нижче голосових зв'язок. Під час «менш інвазивного» введення сурфактанту ШВЛ не застосовується (дитина дихає самостійно).

Якщо новонароджена дитина перебуває на ШВЛ, безпосередньо перед уведенням 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, зокрема безперервну пульсоксиметрію.

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

4.2.2. Приготування препарату до введення

Визначити потрібну дозу препарату згідно з інструкцією, використовуючи для розрахунку масу тіла дитини при народженні.

4.2.3. Методи введення сурфактанту

1. Техніка INSURE
2. «Менш інвазивна» техніка введення сурфактанту (LISA).
3. Техніка введення сурфактанту за умови попереднього лікування дитини за допомогою ендотрахеальної ШВЛ:

- A. Інстиляція сурфактанту через зонд, уведений до ЕТТ
- B. Інстиляція сурфактанту через додатковий порт ЕТТ

4.2.4. Додаткові заходи

Під час уведення 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 відновляться після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1-2 см H₂O.

4. У разі виникнення тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль під час «менш інвазивного» введення сурфактанту припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

5. У випадку зменшення рівня SpO₂ потрібно, перш за все, забезпечити адекватність рухів грудної клітки, а потім, за потреби, підвищувати FiO₂.

4.3. Клінічний моніторинг стану новонародженої дитини з РДС у медичних закладах усіх рівнів

Якщо загальний стан передчасно народженої дитини з РДС залишається стабільним, показники життєво важливих функцій слід оцінювати не рідше, ніж кожні 3 год, зазначаючи всі результати у медичній документації.

У разі зростання тяжкості дихальних розладів (додаток 1) або погіршення загального стану дитини показники життєво важливих функцій слід оцінювати щонайменше кожну годину до моменту стабілізації стану.

Оцінюють такі показники:

- 1) тяжкість дихальних розладів (додаток 1);
- 2) наявність епізодів апное;
- 3) колір шкіри і слизових оболонок;
- 4) насичення гемоглобіну киснем (SpO₂);
- 5) частота серцевих скорочень;
- 6) температура тіла;
- 7) артеріальний тиск;
- 8) тривалість наповнення капілярів (симптом «білої плями»);
- 9) погодинний діурез;
- 10) толерантність до ентерального харчування.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнтів (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.com.ua/>.

5.1. Вимоги до установ, які надають стаціонарну перинатальну допомогу I рівня

5.1.1 Кадрові ресурси

Лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, медичні сестри, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні медичної допомоги новонародженим

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

1. Оснащення і витратні матеріали відповідно до стандартів для акушерських стаціонарів I рівня. Зокрема,

- променевий обігрівач, пластиковий мішок або плівка;
- електричний/механічний відсмоктувач із системою трубок та катетери для відсмоктування 5F або 6F, 8F, 10F або гумова груша (лише одноразового використання, стерильна);
- обладнання для ШВЛ: стерильний мішок для реанімації новонароджених із клапаном обмеження тиску або манометром, стерильні лицеві маски з м'якими краями для недоношених дітей, газовий змішувач (бажано) або джерело кисню;
- ендотрахеальні трубки з постійним діаметром (2,5; 3,0; 3,5 мм)
- ларингоскоп з прямим клинком № 0 (для недоношених); одноразові стерильні ендотрахеальні трубки зі внутрішнім діаметром 2,5; 3,0 мм; стилет [провідник] (стерильний);
- обладнання для призначення кисню вільним потоком (киснева трубка, приєднана до джерела кисню, маска) і найпростіша систе-

ма СРАР з відповідним назальним пристроєм;

- пульсоксиметр з неонатальним датчиком.

2. Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення):

- метилксантин (кофеїну цитрат);
- антибіотики для емпіричного лікування: амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), аміноглікозиди (гентаміцин, нетилміцин, амікацин);

5.2. Вимоги до установ, які надають стаціонарну перинатальну допомогу II рівня

5.2.1 Кадрові ресурси

Лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, медичні сестри, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні медичної допомоги новонародженим.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

1. Оснащення і витратні матеріали відповідно до стандартів для акушерських стаціонарів II рівня і відділень інтенсивної терапії новонароджених II рівня. Зокрема:

- ендотрахеальні трубки (2,5; 3,0; 3,5 мм), в тому числі, з подвійним просвітом;
- катетер з багатоканальним доступом (Баллард);
- можливість цілодобового рентгенографічного обстеження (портативний рентгенівський апарат), визначення газового складу і кислотно-лужного стану крові;
- можливість ультразвукового обстеження (насамперед, нейросонографія).

2. Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення):

• Легеневі сурфактанти: природні фосфоліпіді;
• Метилксантин (кофеїну цитрат);
• Антибіотики для емпіричного лікування: амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), аміноглікозиди (гентаміцин, нетилміцин, амікацин);

- Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з респіраторним дистрес-синдромом: атропін, діазепам, допамін, добутамін, епінефрин, ібупрофен, парацетамол, фентаніл.

5.3. Вимоги до установ, які надають стаціонарну перинатальну (неонатологічну) допомогу III рівня

5.3.1 Кадрові ресурси

Лікарі-неонатологи, лікарі дитячі анестезіологи, медичні сестри інші медичні працівники, які беруть участь у наданні медичної допомоги новонародженим.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

1. Оснащення і витратні матеріали відповідно до стандартів для акушерських (багатопрофільних лікарень) стаціонарів III рівня і відділень інтенсивної терапії новонароджених III рівня. Зокрема,

- обов'язкове оснащення приміщень, призначених для прийому передчасних пологів (включаючи операційну), реанімаційними Т-системами, зволожувачами з підігрівом і газовими змішувачами (повітря-кисень);

- ендотрахеальні трубки (2,0; 2,5; 3,0 мм) мм), в тому числі, з подвійним просвітом;

- катетер з багатоканальним доступом (Баллард),

- клинок для ларингоскопа № 00;

- можливість цілодобового рентгенографічного обстеження (портативний рентгенівський апарат);

- можливість цілодобового визначення газового складу і кислотно-лужного стану крові;

- можливість ультразвукового обстеження (Ехо-КГ, нейросонографія тощо)

2. Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення):

- Легеневі сурфактанти: природні фосфоліпіди;

- Метилксантин (кофеїну цитрат);

- Антибіотики для емпіричного лікування: амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/

сульбактам), аміноглікозиди (гентаміцин, нетилміцин, амікацин);

- Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з респіраторним дистрес-синдромом: атропін, діазепам, допамін, добутамін, епінефрин, ібупрофен, парацетамол, фентаніл.

5.4. Загальні вимоги до використання кадрових ресурсів

Постійну теоретичну і практичну підготовку з основ загально-го догляду, моніторингу стану життєвих функцій, забезпечення дихальної підтримки, володіння навичками введення препаратів екзогенного сурфактанту лікарів і середнього медичного персоналу, які надають медичну допомогу новонародженим в акушерських стаціонарах і багатопрофільних лікарнях, уважати обов'язковою.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Для оцінки якості медичної допомоги новонародженим з РДС рекомендовано використовувати індикатори якості, які є інструментами клінічного аудиту та моніторингу якості надання медичної допомоги. За допомогою індикаторів можливим є не тільки визначення якості надання медичної допомоги у певному лікувальному закладі, а також можливість порівняння якості медичної допомоги між декількома лікувальними закладами не тільки в одній області, а також між різними регіонами. Для кожного індикатора існує порогове значення, а також надається методологія його розрахунку. Джерелом для встановлення порогового значення для кожного індикатора є результати досліджень, вже перевірений досвід найкращих лікувальних закладів/регіонів, а також думки спеціалістів.

Запропоновані індикатори якості є базовими для всіх лікувальних закладів і є складовими процесу лікування новонародженої дитини. Водночас, в більшості закладів існують особливості як надання медичної допомоги новонародженим дітям, так і особливості проблем, а тому на рівні лікувального закладу/регіону можуть бути розроблені додаткові індикатори якості, які будуть враховувати ці особливості і сприяти покращенню якості надання медичної допомоги.

6.1. Джерела медичної інформації, які використовують для обчислення індикаторів якості

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого (Форма 097/о), затверджена наказом МОЗ України від 21 січня 2016 р. № 29 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 р. за № 233/28363.

Форма № 003/о – медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о), затверджена наказом МОЗ України від 21 січня 2016 р. № 29 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 р. за № 233/28363.

Форма 096/о – історія вагітності та пологів (Форма 096/о), затверджена наказом МОЗ України від 21 січня 2016 року № 29 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 р. за № 232/28362.

6.2. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з РДС, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

2. Профілактичне застосування СРАР у значно недоношених новонароджених.

3. Оцінка неефективності СРАР терапії і визначення потреби вводити сурфактант.

4. Уведення сурфактанту з лікувальною метою в перші 4 год після народження.

6.3. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.3.1. А. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з РДС, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ. Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 80%;

2018 рік та подальший період – 100%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

б) дані надаються керівниками закладів охорони здоров'я, що надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

в) дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників закладів охорони здоров'я, які надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника;

г) чисельник індикатора складає загальну кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, для яких задокументований факт наявності внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП) із питань надання медичної допомоги новонародженим з РДС (наданий примірник документа).

Джерелом інформації є внутрішній документ ЗОЗ/клінічний маршрут пацієнта (КМП), наданий закладом;

д) знаменник індикатора складає загальну кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій; джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим;

е) значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.2. А. Профілактичне застосування СРАР у значно недоношених новонароджених

У значно недоношених дітей з терміном гестації < 32 тиж СРАР застосовано профілактично після народження.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами і протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з несвоєчасним лікуванням сурфактантом недоношених новонароджених з РДС.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 60 %;

2018 рік і подальший період – 80 %.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного закладу охорони здоров'я;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає загальна кількість недоношених новонароджених з терміном гестації < 32 тиж, у яких СРАР застосовано профілактично після народження.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість новонароджених з терміном гестації < 32 тиж.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.3. А. Оцінка неефективності СРАР терапії і визначення потреби вводити сурфактант

Недоношені новонароджені діти з терміном гестації (ТГ) < 32 тиж, в яких початкове призначення СРАР виявилось неефектив-

ним ($FiO_2 > 30\%$, якщо $ТГ < 26$ тиж, і $FiO_2 > 40\%$, якщо $ТГ \geq 26$ тиж), отримали сурфактант протягом 30 хв після документації відповідного показника FiO_2 .

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами і протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з несвоєчасним лікуванням сурфактантом недоношених новонароджених з РДС на СРАР.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 60 %;

2018 рік і подальший період – 80 %.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного закладу охорони здоров'я;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає загальна кількість недоношених новонароджених, які отримали початкове СРАР з наступним введенням сурфактанту відповідно до критеріїв, зазначених вище.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого або

Форма № 003/о - медична карта стаціонарного хворого.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість новонароджених, яких початково лікували за допомогою СРАР.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого або
Форма № 003/о - медична карта стаціонарного хворого.
е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.4. А. Уведення сурфактанту з лікувальною метою в перші 4 год після народження

Недоношені новонароджені діти з РДС, яким було уведено сурфактант, отримали його не пізніше 4 год після народження.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з несвоечасним введенням екзогенного сурфактанту новонародженим з РДС.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 80%;

2018 рік і подальший період – 90%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного закладу охорони здоров'я;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає загальна кількість недоношених новонароджених з РДС, які отримали сурфактант не пізніше 4 год після народження.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого або

Форма № 003/о - медична карта стаціонарного хворого.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість новонароджених, яких лікували сурфактантом.

Джерелом інформації є:

Форма 097/о – карта розвитку новонародженого або

Форма № 003/о - медична карта стаціонарного хворого.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

VII. ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПІД ЧАС РОЗРОБКИ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ

1. Електронний документ «Клінічна настанова «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей», 2017.

2. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12.11.2002 за № 892/7180.

3. Наказ МОЗ України від 05.07.2005 № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».

4. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

5. Наказ МОЗ України від 21.08.2008 № 484 «Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

6. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».

7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».

8. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».

9. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».

10. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.

11. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.

12. Наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні».

13. Наказ МОЗ України від 03.04.2017 № 363 «Про затвердження дев'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

Додаток 1
до Уніфікованого клінічного
протоколу медичної допомоги
«Респіраторний дистрес-синдром
у передчасно народжених дітей»

Оцінка тяжкості дихальних розладів

1. Тяжкі дихальні розлади

Сумарна оцінка ≥ 7 балів за шкалами Довнеса або Сильвермана, або «важкий» за спрощеною шкалою ВООЗ.

2. Помірні дихальні розлади

Сумарна оцінка 4-6 балів за шкалами Довнеса або Сильвермана, або «помірний» за спрощеною шкалою ВООЗ.

3. Легкі дихальні розлади

Сумарна оцінка 1-3 бали за шкалами Довнеса або Сильвермана, або «легкий» за спрощеною шкалою ВООЗ.

*Клінічне оцінювання тяжкості дихальних розладів за шкалою
Downes (1970)*

ОЗНАКИ	Бали		
	0	1	2
ЧД/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 грудної клітки	Рухається синхронно з животом	Відставання від рухів живота або незначне западання	Западає, а живіт 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

Додаток 2
до Уніфікованого клінічного
протоколу медичної допомоги
«Респіраторний дистрес-синдром
у передчасно народжених дітей»

**Принципи корекції параметрів ШВЛ залежно від результатів
дослідження газового складу крові**

Парціальний тиск кисню (PaO ₂)	Парціальний тиск вуглекислого газу (PaCO ₂)	Потрібна дія
↓ PaO ₂	↑ PaCO ₂	- ↑ Піковий тиск на вдиху (PIP), що підвищить середній тиск в дихальних шляхах (СТДШ) - У дітей, які дихають самостійно, можливо ↑ частоти вентиляції
↓ PaO ₂	N PaCO ₂ *	- ↑ СТДШ - ↑ FiO ₂ - Не змінювати PIP (тобто ↑ позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) і/або тривалість вдиху Ti)
↓ PaO ₂	↓ PaCO ₂	- ↑ FiO ₂ - ↑ СТДШ (↑ PEEP і/або тривалість вдиху Ti) - Альтернативний діагноз: стійка легенева гіпертензія, сепсис, шок
N PaO ₂	↑ PaCO ₂	- ↓ PEEP - ↑ частоту вентиляції - не змінювати СТДШ
N PaO ₂	↓ PaCO ₂	- ↓ частоти вентиляції - Використовувати попередній СТДШ

↑PaO ₂	↑PaCO ₂	- Виключити механічні причини порушення прохідності ендотрахеальної трубки - ↓PEEP - ↓Ti - ↓FiO ₂ - ↑ частоту вентиляції
↑PaO ₂	N PaCO ₂	- ↓MAP - ↓FiO ₂
↑PaO ₂	↓PaCO ₂	- ↓PIP - ↓Частоту вентиляції - ↓FiO ₂
N PaO ₂	N PaCO ₂	Нічого не міняти

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

Додаток 3
до Уніфікованого клінічного
протоколу медичної допомоги
«Респіраторний дистрес-синдром
у передчасно народжених дітей»

**Препарати, які застосовують для лікування артеріальної
гіпотензії у недоношених дітей**

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

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
РОЗРОБЛЕНО АСОЦІАЦІЄЮ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
ЗА МЕТОДОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ
ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТНОГО ЦЕНТРУ МОЗ УКРАЇНИ**

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

Клінічна настанова

2018

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, голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;
- Добрянський
Дмитро
Олександрович** професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;
- Ліщишина Олена
Михайлівна** директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст. н. с., к. мед. н., заступник голови з методологічного супроводу;
- Авраменко Тетяна
Василівна** завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д. мед. н., професор, заслужений лікар України;
- Бакаєва
Олена
Миколаївна** завідувач неонатологічним центром НДСЛ «Охматдит» МОЗ України;
- Батман
Юрій
Анастасович** Заступник головного лікаря з неонатології пологового будинку «Лелека», д. мед. н., професор;
- Воробйова Ольга
Володимирівна** професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н.;
- Годованець Юлія
Дмитрівна** професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д. мед. н., професор;

- Камінський
В'ячеслав
Володимирович** завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;
- Клименко Тетяна
Михайлівна** завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професор;
- Ковальова Олена
Михайлівна** професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;
- Кондратова Ірина
Юріївна** керівник Харківського Регіонального перинатального центру;
- Коржинський
Юрій Степанович** завідувач кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор;
- Куріліна
Тетяна Валеріївна** професор кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н.;
- Мавропуло
Тетяна Карлівна** професор кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н. , професор;
- 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.мед.н., професор;

**Похилько Валерій
Іванович**

**Починок Тетяна
Вікторівна**

**Ріга Олена
Олександрівна**

**Редько Ірина
Іванівна**

**Ткаченко Руслан
Опанасович**

**Чуйко Марія
Миколаївна**

**Шунько
Єлизавета
Євгеніївна**

**Яблонь
Ольга Степанівна**

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

**Горох
Євгеній
Леонідович**

завідувач кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;

професор кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. мед. н., професор;

професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д. мед. н.;

професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор;

професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;

професор кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н.;
завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;

завідувач кафедри Вінницького національного медичного університету імені Н. І. Пирогова, д. мед. н., професор;

начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к. т. н.;

**Мігель Олександр
Володимирович**

начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Шилкіна Олена
Олександрівна**

Державний експертний центр МОЗ України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

**Мазмонян
Павло
Артемович**

експерт ВООЗ, завідувач кафедри неонатології Єреванського державного медичного університету, головний неонатолог МОЗ РА, д.мед.н., професор;

**Боршевська-Кор-
нацька Марія
Катажина**

голова Польського товариства неонатологів, керівник клініки неонатології й інтенсивної терапії новонаро-джених Варшавського медичного університету, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2021 рік.

ЗМІСТ

Робоча група з адаптації клінічної настанови.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	50
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....	51
ВСТУП.....	53
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	55
1. Антенатальна допомога.....	55
2. Стабілізація стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні.....	60
3. Сурфактантна терапія.....	63
4. Киснева підтримка після стабілізації стану.....	69
5. Неінвазивна дихальна підтримка.....	71
6. Стратегії штучної вентиляції легень (ШВЛ).....	75
7. Моніторинг стану дитини і підтримуюча терапія.....	81
8. Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин.....	85
Препарати, які застосовують для лікування артеріальної гіпотензії.....	88
9. Інші заходи	89
РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ.....	91
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....	94

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В НАСТАНОВІ

- БЛД – бронхолегенева дисплазія
ВАП – відкрита артеріальна протока
ВЧОВ – високочастотна осциляторна вентиляція легень
ВШК – внутрішньошлуночкові крововиливи
ДП – дихальна підтримка
ДР – дихальні розлади
ДШ – дихальні шляхи
КВП – канюлі з високим потоком
КЛС – кислотно-лужний стан
КР – кесарський розтин
МВ – механічна вентиляція
НДП – неінвазивна дихальна підтримка
НЕК – некротизуючий ентероколіт
НК – носові (назальні) канюлі
РДС – респіраторний дистрес-синдром
РКД – рандомізовані контрольовані дослідження
РН – ретинопатія недоношених
СРБ – С-реактивний білок
ТГ – термін гестації
ШВЛ – штучна вентиляція легенів
CPAP – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах
INSURE – інтубація - уведення сурфактанту - екстубація
FiO₂ – частка кисню у вдихуваній газовій суміші
Hb – гемоглобін
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
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 і 2016 рр. були опубліковані три перегляди Європейської погоджувальної клінічної настанови щодо надання медичної допомоги новонародженим з респіраторним дистрессиндромом (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 – 2016 update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.], 2017 [1]*. 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 респіраторного дистрес-синдрому (РДС) вимагає від лікарів постійного перегляду і вдосконалення клінічної практики. Ця адаптована клінічна настанова містить нові дані з останніх Кокрейнівських оглядів і медичної літератури від 2013 р., а також нові рекомендації щодо менш інвазивного введення сурфактантів. Доказовість рекомендацій настанови оцінено за допомогою системи GRADE.

Досягнення найкращих результатів надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС залежить від своєчасних і правильних вирішень щодо застосування антенатальних стероїдів і належної акушерської практики (правильне використання методів прогнозування ризику передчасних пологів, а також визначення потреби і безпеки переведення вагітної (роділлі) до перинатального центру). Методи початкової допомоги недо-

ношеним новонародженим в пологовій залі стали більш науково обґрунтованими, зокрема, протоколи профілактики ураження легень, включаючи створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (ДШ) і титрування концентрації кисню, слід застосовувати якомога скоріше після народження.

Замісна сурфактантна терапія є ключовою складовою медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС. Удосконалені сучасні протоколи застосування сурфактанту спрямовані на уникнення штучної вентиляції легень; отримано також більше свідчень відмінностей між різними препаратами сурфактантів під час клінічного застосування. 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, – стероїди. Протоколи оптимізації загальних медичних заходів для немовлят з РДС також мають важливе значення, включаючи належний контроль температури, адекватне забезпечення рідиною і поживними речовинами, підтримання перфузії і раціональне використання антибіотиків – усе це є важливими детермінантами у досягненні найкращого результату медичної допомоги передчасно народженим дітям з РДС.

Розробка уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги передчасно народженим дітям з РДС на підставі наявних доказів ефективності утручань й організаційних вимог до їх застосування, викладених в цій клінічній настанові, є надзвичайно важливим завданням, що виконується в рамках мультидисциплінарної програми ефективного виходжування пацієнтів найвищого перинатального ризику.

ВСТУП

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) залишається надзвичайно важливою проблемою для передчасно народжених немовлят, незважаючи на те, що упродовж років його лікування поступово еволюціонувало, що сприяло покращенню показників виживання найменших дітей, хоча і з можливим зростанням частоти випадків бронхолегеневої дисплазії (БЛД), принаймні, частково у зв'язку зі зменшенням застосування стероїдів після народження [177]. Починаючи з 2006 р., група неонатологів з різних європейських країн збиралася раз на 3 роки, щоби проаналізувати дані найновішої літератури й узгодити рекомендації щодо оптимальної допомоги недоношеним немовлятам з РДС або ризиком розвитку цього захворювання, прагнучи досягнути найкращих результатів такої допомоги в Європі. Узгоджені Європейські рекомендації щодо лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених новонароджених вперше були опубліковані у 2007 р., після чого були оновлені в 2010 і 2013 рр. і схвалені Європейською асоціацією перинатальної медицини [2–4]. Настанови були перекладені кількома мовами, включаючи китайську, 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, необхідних для дотримання стандартів, що діють в сучасних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Хоча первинно РДС є захворюванням, спричиненим дефіцитом сурфактанту, який у свою чергу призводить до легеневої недостатності невдовзі після народження, з удосконаленням методів профілактики і лікування класичний перебіг РДС змінився. Типові рентгенологічні зміни у легенях («матове скло з повітряними бронхограмами») зрідка трапляються сьогодні завдяки ранньому застосуванню сурфактантної терапії і створенню постійного позитивного тиску у ДШ (CPAP). Результати аналізу газового складу крові і рентгенологічні зміни у легенях також поступово втрачають своє значення у ранній діагностиці РДС, оскільки лікарі перейшли до більш прагматичного застосування сурфак-

танту, використовуючи клінічне оцінювання наявності і тяжкості дихальних розладів, а також потрібні дитині концентрації кисню на дуже ранніх стадіях розвитку захворювання. Тому важко точно визначити, скільки дітей справді хворіють на РДС. Із 4142 дітей з Європи, дані яких були подані до мережі Vermont Oxford Network протягом 2015 р., статистичний код РДС був використаний у близько 80% дітей, народжених на 28 тиж гестації, й у 95% новонароджених з гестаційним віком 24 тиж [5]. Проте, результати нещодавніх масштабних клінічних досліджень доводять, що за умови раннього застосування СРАР допомогу приблизно половині дітей з гестацією 26-29 тиж можна надавати без інтубації трахеї або введення сурфактанту. Отже, згадана вище значна частота РДС може відображати практику формальної діагностики РДС в новонароджених, яким вводили сурфактант профілактично або в перші години життя.

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 2016 р. становила 194 на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень цього захворювання помирає основна частка пацієнтів сучасних вітчизняних відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Метою надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС є використання лікувально-профілактичних заходів, які максимально збільшують виживання, одночасно мінімізуючи можливі негативні наслідки хвороби і лікування, включаючи ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Чимало стратегій і методів профілактики і лікування РДС все ще вивчаються, однак, результати багатьох нових досліджень включено в оновлені систематичні огляди. Ця настанова оновлює три попередні версії рекомендацій за підсумками критичного перегляду найсучасніших доказів, наявних на початок 2016 р. Використано традиційний формат узагальнення відповідних питань, які по-

требували розгляду, 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, які використано в настанові, наведено у табл. 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

Загалом не існує ефективних засобів покращення результатів виходжування передчасно народжених немовлят шляхом запобігання поширеним причинам самовільних або елективних передчасних пологів. Проте, у вагітних жінок з підвищеним ризиком самовільних передчасних пологів (передчасні пологи в анамнезі або коротка шийка матки за даними ультразвукових досліджень) застосування прогестерону було пов'язано із клінічною користю для немовлят, включаючи зниження частоти передчасних пологів і перинатальної смертності [7]. Однак, отримані результати не можуть поширюватись на всі способи введення прогестерону [8], і немає жодних даних, які би свідчили про довгострокову користь (або шкоду) цього втручання для немовлят і дітей [9].

Цервікальний серкляж (накладання шва на шийку матки) також може зменшити частоту передчасних пологів у групі вагітностей з підвищеним ризиком, проте, не зрозуміло, чи цей метод справді покращує результати перинатальної допомоги [10]. Достатні проміжки часу між вагітностями можуть знизити ризик

повторних передчасних пологів; водночас, пологи шляхом кесаревого розтину зі значною ймовірністю здатні підвищити ризик самовільних передчасних пологів під час наступної вагітності.

Заходи, спрямовані на запобігання РДС і покращення результатів його лікування, також можна розпочинати до народження дитини, навіть якщо передчасним пологам не можна запобігти. Часто існують ознаки загрози передчасних пологів, і в такій ситуації можна розглядати можливість утрочань, здатних подовжити термін вагітності або зменшити ризик несприятливих наслідків передчасного народження шляхом «підготування» плода або уможливлення переведення вагітної/роділлі до лікарні з більшим досвідом вирішення клінічних проблем недоношеності. Вимірювання довжини шийки матки у поєднанні з аналізом на фетальний фібрoneктин (матеріал забирають із заднього зводу слизової піхви) може допомогти визначити жінок з низьким ризиком пологів протягом найближчих 7 днів, і, можливо, дозволить раціональніше застосувати антенатальні втручання [11]. Надзвичайно недоношені діти з ризиком РДС мають народжуватися в центрах, де персонал володіє потрібними знаннями, навичками і досвідом, оскільки довгострокові показники здоров'я таких дітей будуть кращими, якщо початкову неонатальну допомогу їм надаватимуть у лікарнях третинного рівня [12]. У разі передчасного розриву плодових оболонок призначення антибіотиків вагітній може відтермінувати передчасні пологи і знизити неонатальну захворюваність, включаючи потребу в застосуванні екзогенного сурфактанту, хоча слід уникати застосування амокциклаву через зв'язок з підвищеним ризиком розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) [13]. Застосування магнію сульфату у жінок з немінучими передчасними пологами гранично зменшує частоту дитячого церебрального паралічу [14], хоча нещодавно завершене довгострокове спостереження за австралійською когортою не продемонструвало жодних відмінностей залежно від антенатального лікування цим препаратом до досягнення дітьми шкільного віку [15]. Токолітичні препарати можуть застосовуватися протягом короткого часу, щоб відтермінувати передчасні по-

логи та зробити можливим безпечно переведення вагітної/роділлі до перинатального центру або завершення курсу антенатальної стероїдопрофілактики. Проте, не спостерігалось жодних позитивних ефектів токолітиків під час рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), якщо кортикостероїди отримували обидві групи [16]. Зважаючи на їхню обмежену цінність, слід розглядати застосування лише тих препаратів, які є безпечними для матері, тобто антагоністи окситоцину або блокатори кальцієвих каналів [17]. Обидва препарати мають однакову ефективність і вплив на результати перинатальної допомоги; перший має найменшу кількість побічних ефектів для матері.

Антенатальні кортикостероїди, які вводять матерям з очікуваними передчасними пологамі, покращують виживання, знижують ризик РДС, НЕК і внутрішньошлуночкових крововиливів, а один курс такої терапії, вочевидь, не пов'язаний з будь-якими значними побічними ефектами для матері або короткостроковими побічними ефектами для плода. Сприятливі ефекти антенатального призначення стероїдів були аналогічними у дослідженнях, виконаних у 1970-ті роки, і нещодавніх дослідженнях; це означає, що вони залишаються корисними в умовах сучасної неонатологічної допомоги [18]. Антенатальна кортикостероїдна терапія рекомендується для всіх вагітностей із загрозою передчасних пологів до 34 тиж гестації, коли передбачається наступна активна допомога новонародженому. Хоча дані РКД щодо дітей < 26 тиж гестації або значно передчасно народжених двійнят обмежені, обсерваційні дослідження підтверджують концепцію, відповідно до якої антенатальне призначення кортикостероїдів також знижує смертність серед цих новонароджених [19,20]. У випадках пологів між 34 і 36 тиж. гестації антенатальне призначення стероїдів також знижує ризик короткострокової респіраторної захворюваності, але не смертності; водночас бракує даних довгострокових спостережень [21]. У разі введення перед плановим кесарським розтином (КР) на 37-39 тиж вагітності стероїди знижують ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених, хоча кількість вагітних, яким потрібно призначи-

ти стероїди, щоб отримати один позитивний результат, перевищує 20 [22]. Дані спостережень за доношеними новонародженими, які зазнали впливу антенатальних стероїдів, обмежені.

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. Триває дискусія щодо того, чи слід повторно вводити стероїди через 1 або 2 тиж після першого курсу жінкам із загрозою передчасних пологів. Такі повторні курси не знижують ризик смерті новонароджених, але зменшують частоту РДС й інших короткострокових медичних проблем, хоча діти народжуються з меншою масою тіла, а докази довгострокових позитивних ефектів відсутні [23]. ВООЗ рекомендує розглядати можливість застосування одного повторного курсу стероїдів, якщо передчасні пологи не відбуваються протягом 7 днів після початкового курсу, а додаткова оцінка засвідчує високий ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів [24]. Малоймовірно, що повторні курси стероїдів після 32 тиж гестації покращать результат, а нещодавно закінчені дослідження з довгостроковим спостереженням не довели жодної користі застосування повторних курсів до досягнення шкільного віку з точки зору зменшення смертності або частоти неповносправності [25].

Нещодавнє РКД у країнах з низьким і середнім рівнем доходів населення продемонструвало вищі рівні неонатальної смертності й інфекційної захворюваності у матерів, які отримували антенатальні стероїди [26]. Більшість дітей мали масу тіла при народженні > 2 кг. Ці дані підкреслюють, що, розглядаючи можливість застосування антенатальних стероїдів, важливо адекватно визначати тривалість вагітності, оцінювати ризик передчасних пологів, а також враховувати наявність відповідних неонатальних відділень. Стероїди є сильнодіючими препаратами з великою кількістю потенційних побічних ефектів. 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 [27]. Крім того, немає жодних доказів на користь того, що народження недоношених немовлят шляхом КР замість вагінальних пологів покращує результати їх виходжування.

Рекомендації

1. Матерів з високим ризиком передчасних пологів у терміні вагітності < 28-30 тиж слід переводити до перинатальних центрів, персонал яких має досвід надання медичної допомоги новонародженому 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 тиж гестації (A1).

3. Один повторний курс антенатальних стероїдів може бути доцільним, якщо після першого курсу минуло 1-2 тиж, а термін гестації на момент виникнення нових акушерських показань до народження становить < 32-34 тиж (A2).

4. Потреба застосування антенатальних стероїдів також може розглядатися у випадках кесарського розтину (КР) без пологової діяльності до 39 тиж гестації (B2). Проте, має існувати чітка медична причина для раннього КР, а елективні КР не слід робити, якщо термін гестації є меншим 39 тиж.

5. На пізніх термінах вагітності з ризиком передчасних пологів необхідність призначення курсу антенатальних стероїдів також може розглядатися за умови, що відсутні ознаки хоріоамніоніту (C2).

6. У жінок із симптомами передчасних пологів слід розглядати можливість вимірювання довжини шийки матки і визначення рівня фібрoneктину, щоби запобігти непотрібній госпіталізації і застосуванню токолітичних препаратів і/або антенатальних стероїдів (B2).

7. Слід розглядати необхідність короткострокового застосування токолітичних препаратів у випадках ранніх передчасних пологів, щоби сприяти завершенню повного курсу антенатальних

кортикостероїдів і/або транспортуванню вагітної/роділлі до перинатального центру (B1).

2. Стабілізація стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні

Діти з РДС мають труднощі з підтриманням альвеолярної аерації після народження, хоча більшість намагаються дихати самостійно, і тому будь-яка підтримка їх постнатальної адаптації є «стабілізацією» стану, а не «реанімацією». В оновленій Європейській настанові з реанімації, опублікованій у 2015 р., особливу увагу приділено найновішим науковим підходам до оцінки стану і початкової допомоги дітям протягом безпосереднього післяпологового періоду, включаючи життєзабезпечення (реанімацію) новонароджених у відповідних випадках [28]. Навчальні курси з реанімації зазвичай зосереджуються на новонароджених з термінальним апное внаслідок тривалої гіпоксії з відповідним акцентом на досягненні наповнення їх легень повітрям шляхом спостереження за адекватністю рухів грудної клітки, а також на визначенні задовільного стану новонародженого на підставі набуття його шкірою рожевого кольору. Маючи справу з недоношеними новонародженими з РДС, потрібно вчитися думати інакше, дозволяючи їм поступово завершити адаптацію, і, за можливості, піддаючи їх мінімальній кількості утручань, які можуть зашкодити [29].

Час перетискання пуповини має важливе значення. Традиційно пуповину недоношених дітей перетискали й перерізували одразу після народження, щоб дозволити педіатрам якомога скоріше розпочати реанімаційні заходи під джерелом променевого тепла. Дослідження, виконані на катетеризованих ягнятах-плодах, продемонстрували, що перетискання пуповини до аерації легень призводило до раптового тимчасового зменшення фракції викиду лівого шлуночка. Відтермінування перетискання доти, доки легені не наповняться повітрям і не встановиться адекватне надходження крові до лівого передсердя, сприяє більш фізіологічній постнатальній адаптації без коливань артеріального тиску [30].

Рандомізовані дослідження свідчать, що сприяння плацентарно-фетальній трансфузії забезпечує вищий гематокрит і тимчасове підвищення артеріального тиску з меншою потребою в інотропній підтримці і меншою кількістю внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) [31]. Відтискання («зціджування») пуповини у недоношених новонароджених може бути альтернативою пізньому затисканню пуповини, особливо під час КР або у невідкладних ситуаціях, проте, зберігаються побоювання щодо безпеки і бракує даних довгострокових спостережень для кожного з цих методів [32, 33]. Попередня настійлива рекомендація на підтримку відстроченого перетискання пуповини була розкритикована, оскільки докази, на яких вона ґрунтувалася, стосувалися відносно невеликої кількості надзвичайно недоношених дітей; бракувало також даних довгострокових спостережень [34]. Нещодавнє дослідження 208 одноплодових вагітностей (< 32 тиж) не продемонструвало жодної відмінності у результатах до виписки з лікарні, але кращі результати неврологічного розвитку у віці 18 міс [35]. Австралійське дослідження плацентарної трансфузії порівнюватиме результати надання допомоги 1600 дітям < 30 тиж гестації, рандомізованим у групу негайного перетискання пуповини або групу пізнього перетискання пуповини (через 60 с після народження). Є сподівання, що це дослідження дасть точнішу відповідь на це запитання [36]. Після народження дитину слід помістити у прозорий поліетиленовий мішок і перенести під джерело променевого тепла для підтримки температури тіла (див. нижче).

Стабілізація стану недоношених дітей з РДС після народження може вимагати наповнення їх легень змішаними повітрям/киснем. Як саме це потрібно зробити, вивчали доволі детально. Для реанімації доношених дітей повітря краще за кисень з точки зору меншої смертності. 100% кисень також може бути шкідливим для недоношених дітей, спричинюючи оксидантний стрес [37]. Застосування протоколів досягнення нормальних початкових показників сатурації, виміряних за допомогою пульсоксиметра на правому зап'ясті у дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні в перші 10 хв життя, зазвичай, визначає потребу близько 30-40 %

кисню [38, 39]. Початкове використання менших концентрацій кисню з поступовим збільшенням за потреби з точки зору зменшення оксидантного стресу вважається кращим, ніж початок з високих концентрацій з наступним поступовим зниженням, хоча початкова концентрація 21% може бути занадто низькою для найменших недоношених дітей, яким може бути потрібно, принаймні, 30% кисню. Щоб вирішити цю проблему виконуються подальші дослідження [40]. Вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) за допомогою аускультатії або пальпації пуповини може бути неточним. Хоча порівняно з пульсоксиметрією кардіомоніторинг (ЕКГ) в пологовому приміщенні є скорішим і точнішим альтернативним методом вимірювання ЧСС, він не є широко доступним і може не забезпечити жодних значущих переваг з точки зору покращення результатів надання допомоги. Потреба застосовувати контрольоване ефективне СРАР від народження визначає переваги Т-пристрою порівняно з реанімаційним мішком [41]. Перед застосуванням СРАР рутинного відсмоктування вмісту ДШ не потрібно [42]. Під час початкової стабілізації стану дитини СРАР можна забезпечувати за допомогою лицевої маски або назальних канюль [43]. Для недоношених дітей, які дихають самостійно, монотерапія СРАР є оптимальною, а рутинне застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) не рекомендується через ризик ушкодження легень [44]. Обережна ШВЛ потрібна новонародженим з відсутнім самостійним диханням або брадикардією; а подовжений вдих (наповнення легень) не має очевидних переваг порівняно з періодичною вентиляцією зі стандартною тривалістю вдиху [45]. Є сподівання, що розпочате нове дослідження ефективності наповнення легень новонароджених повітрям (Sustained Aeration of Infant's Lungs) повніше вирішить це питання. Лише меншість дітей мають потребувати інтубації трахеї для стабілізації стану. Якщо потрібна інтубація, правильність місцезнаходження ендотрахеальної трубки можна швидко перевірити за допомогою аускультатії і колориметричного визначення наявного CO_2 перед введенням сурфактанту, що в більшості випадків можна зробити до рентгенографічного підтвердження наявності РДС.

Рекомендації

1. За можливості слід відтермінувати перетискання пуповини щонайменше на 60 с, щоби сприяти плацентарно-фетальній трансфузії (B1). Відтискання пуповини є прийнятною альтернативою, якщо пізніше перетискання пуповини неможливе (B2).

2. Концентрацію кисню під час реанімації слід регулювати за допомогою змішувача. Початкова концентрація кисню 30 % потрібна дітям з терміном гестації < 28 тиж, а 21-30 % – прийнятна для дітей з терміном гестації 28-31 тиж; потребу збільшувати або зменшувати концентрацію кисню слід визначати за даними пульсоксиметрії, яку здійснюють від народження (B2).

3. Стан дітей, які дихають самостійно, стабілізують за допомогою СРАР (щонайменше 6 см H₂O) через маску або назальні канюлі (A1). У дітей зі стійкою відсутністю самостійного дихання або брадикардією слід застосовувати обережні наповнення легень з піковим тиском на вдиху близько 20-25 см H₂O (B1).

4. Інтубувати трахею слід у немовлят, стан яких не покращився після ШВЛ за допомогою лицевої маски (A1). Новонародженим, які у комплексі стабілізаційних заходів потребують інтубації трахеї, потрібно вводити сурфактант (B1).

5. Щоби знизити ризик гіпотермії під час надання початкової допомоги дітям з терміном гестації < 28 тиж, слід застосовувати поліетиленові мішки або оклюзійне обгортання під джерелом променевого тепла (A1).

3. Сурфактантна терапія

Сурфактантна терапія відіграє важливу роль у наданні допомоги немовлятам з РДС. До 2013 р. було досягнуто згоди, що профілактичне введення сурфактанту в сучасну епоху антенатального застосування стероїдів більше не показане для недоношених немовлят, стан яких після народження стабілізують за допомогою неінвазивної дихальної підтримки. Натомість було рекомендовано стратегію початку СРАР від народження з раннім селективним введенням сурфактанту немовлятам, які демонструють клінічні ознаки РДС, із застереженням, що якщо для стабілізації стану

дитина потребує інтубації трахеї, то слід застосовувати сурфактант [4, 46]. Загальна мета полягала в тому, щоби за можливості уникнути ШВЛ або скоротити її тривалість, уводячи сурфактант за наявності РДС якомога скоріше, якщо це визнано необхідним. Для цього було рекомендовано метод INSURE (інтубація-уведення сурфактанту-екстубація на CPAP) із запропонованими протоколами введення сурфактанту, якщо в новонароджених з'являються ознаки РДС і вони потребують понад 30% вдихуваного кисню для підтримки кисневого насичення гемоглобіну крові в нормальному діапазоні. Від часу оновлення рекомендацій настанови у 2013 р. було виконано нові дослідження, спрямовані на оптимізацію застосування сурфактанту, щоб уникнути потенційного ушкодження легень за допомогою менш інвазивних методів введення сурфактанту, а також уникнення ШВЛ через ендотрахеальну трубку.

Методи введення сурфактанту

Уведення сурфактанту є процедурою, виконання якої вимагає досвідченої команди, що зможе без проблем 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 для рівномірного розподілу препарату, після чого або продовжувалася ШВЛ, або здійснювалась негайна (або рання) екстубація на CPAP, якщо відновлювалося самостійне дихання і застосовувався метод INSURE.

Метод INSURE був рекомендований у настанові 2013 р. на тій підставі, що він знижував ризик ушкодження легень [47]; проте, в оригінальних дослідженнях седація для інтубації уважалась не обов'язковою, що було предметом обговорення. Відтоді були виконані нові дослідження, щоб визначити, чи введення сурфактанту без інтубації трахеї покращує результати перинатальної допомоги, на підставі припущення, що відмова від будь-якої вентиляції з позитивним тиском може бути корисною. Були вивчені два подібні методи введення сурфактанту за допомогою тонкого катетера без традиційної інтубації. Перший, що був розроблений у Німеччині та сьогодні широко застосовується в деяких

частинах Європи, передбачає використання тонкого гнучкого катетера, уведеного до трахеї, під час перебування дитини на СРАР, за допомогою ларингоскопії та щипців Магілла [48], відомий як LISA («менш інвазивне» введення сурфактанту). Другий був розроблений в Австралії і передбачає використання жорсткішого тонкого судинного катетера, який має достатню жорсткість для введення у трахею за допомогою прямої ларингоскопії без щипців, під час перебування дитини на СРАР [49], відомий як MIST («мінімально інвазивна» сурфактантна терапія). Мета обох методів полягає в тому, щоб підтримувати самостійне дихання дитини на СРАР, поки сурфактант повільно вводять протягом декількох хвилин за допомогою шприца, не вдаючись до застосування реанімаційного мішка. Обидва ці методи порівнювали з традиційною інтубацією для введення сурфактанту з наступною ШВЛ. Масштабні когортні дослідження у мережі неонатологічних відділень Німеччини з досвідом застосування цього методу були обнадійливими, повідомляючи про зменшення застосування ШВЛ і частоти БЛД [50]. Однак, відкрите рандомізоване клінічне дослідження із залученням надзвичайно недоношених дітей з терміном гестації від 23 до 27 тиж не продемонструвало значного збільшення виживання без БЛД серед дітей, в яких застосовували LISA, хоча ці немовлята потребували менше вентиляції, мали менше випадків пневмотораксу і тяжких внутрішньошлуночкових крововиливів. Проте, майже 75 % дітей у групі LISA в кінцевому підсумку потребували ШВЛ; також у цій групі була значно вищою частота десатурацій під час введення сурфактанту [51]. Хоча пряме порівняння з INSURE в одному дослідженні показало покращення результатів [52], повторний аналіз даних не зміг відтворити статистичну значущість після включення до метааналізу, а отже, на сьогодні дієвість методу все ще залишається під сумнівом [53]. Аерозольне введення сурфактанту ще не досягло тієї стадії розробки, коли його можна було б рекомендувати для застосування у звичайній клінічній практиці [54].

Препарати сурфактанту

Перелік сурфактантів, які наразі доступні в Європі, наведено у табл. 2. Сурфактанти тваринного походження (які раніше назива-

лися природними) є ефективнішими у зниженні частоти синдромів витоку повітря з легень і смертності, ніж більш ранні синтетичні (безбілкові) препарати, що містять лише фосфоліпіди [55]. Люцинактант (Lucinactant) — це синтетичний сурфактант, який містить синапультид (sinapultide), білковий аналог, що імітує дію протеїну сурфактанту В (SP-B). Він працює краще, ніж безбілкові синтетичні сурфактанти, але досі не доведена його перевага над сурфактантами тваринного походження; окрім того, його немає в Європі [56]. Синтетичні сурфактанти, які містять аналоги SP-B і SP-C, у даний час проходять оцінку в клінічних дослідженнях [57]. Порівняння сурфактантів тваринного походження довело відмінності у клінічній ефективності.

У цілому, існує перевага за показниками виживання, якщо порівнювати застосування 200 мг/кг порактанту альфа зі 100 мг/кг берактанту або 100 мг/кг порактанту альфа для терапії РДС. Проте, незрозуміло, чи є цей ефект дозозалежним або пов'язаним з відмінностями між сурфактантами [58].

**Таблиця 2. Препарати сурфактанту
(тваринного походження), ліцензовані в Європі у 2016 р.**

Непатентована назва	Комерційна назва	Джерело	Виробник	Доза (об'єм)
Берактант (Beractant)	Сурванта® (Survanta®)	Бичачий	AbbVie (США)	100 мг/кг/дозу (4 мл/кг)
Бовактант (Bovactant)*	Альвеофакт® (Alveofact®)	Бичачий	Lyomark (Німеччина)	50 мг/кг/дозу (1,2 мл/кг)
Порактант альфа (Poractant alfa)	Куросурф® (Curosurf®)	Свинячий	Chiesi Farmaceutici (Італія)	100-200 мг/кг/дозу (1,25-2,5 мл/кг)

Коментар Робочої групи

Згідно з міжнародною класифікацією лікарських засобів ВООЗ АТС/DDD для легеневих сурфактантів природнього походження визначеною міжнародною непатентованою назвою є *Natural phospholipids* – Природні фосфоліпіди, код R07AA02.

Станом на 01.11.2017 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
Calfactant	Інфасурф	105 мг/кг (3 мл/кг)	105 мг	3 мл

Коли застосовувати сурфактантну терапію?

Якщо можливо, у дітей з ризиком розвитку РДС слід від народження застосовувати СРАР, підтримуючи таким чином їх дихальну функцію і не вдаючись до інтубації трахеї. Якщо розвивається РДС і потрібен сурфактант, то чим скоріше його вводять, тим кращим є результат з точки зору зменшення ризику виникнення синдромів витоку повітря [59] або ймовірності успішного уникнення ШВЛ, якщо застосовується метод INSURE [60]. Проте, профілактичне застосування методу INSURE не демонструє жодних переваг порівняно з початком монотерапії СРАР [61]. Попередня редакція настанови рекомендувала вводити сурфактант дуже незрілим новонародженим, які потребують більше 30% кисню у вдихуваній газовій суміші ($FiO_2 > 0,3$); а більш зрілим дітям – якщо вони потребують більше 40% кисню. Ці рекомендації ґрунтувались на даних досліджень раннього і пізнього застосування сурфактанту, які виконувались за часів, коли СРАР ще не набуло широкого застосування. Сучасні обсерваційні дослідження підтвердили,

що $FiO_2 > 0,30$ на СРАР у віці 2 год є прогностичним критерієм неефективності цього методу лікування до досягнення дитиною віку 6 год, і що результати лікування у випадках неефективності первинного СРАР, загалом, є гіршими [62]. Це підсилює аргументи на користь утручань, які зменшують імовірність неефективності СРАР, таких як раннє введення сурфактанту за допомогою мінімально інвазивних методів, щоб уникнути ушкодження легень.

Методи визначення наявності або відсутності ендogenous сурфактанту, такі, як підрахунок кількості ламелярних тілець у шлунковому аспіраті, можуть допомогти вирішити, кого саме слід лікувати [63]. Проте, методи, які вимагають цілодобової лабораторної діагностики, навряд чи набудуть широкого застосування; натомість існує потреба у простих експрес-тестах, які можна використовувати у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Може виникнути потреба повторного введення сурфактанту. Рандомізовані дослідження, виконані за часів, коли неінвазивна вентиляція ще не набула широкого застосування, довели, що повторні введення сурфактанту знижували ризик виникнення синдромів витоку повітря [64], але в епоху раннього застосування СРАР це може не відповідати дійсності.

Застосування початкової дози 200 мг/кг порактанту альфа дозволить знизити потребу повторного введення [58].

Повторне застосування INSURE також можливе і, судячи з усього, не погіршує результатів [65]. Прогнозування за допомогою клінічних критеріїв і газового складу крові, в яких пацієнтів INSURE, скоріше за все, буде неефективним, може допомогти визначити популяцію, для якої доцільнішим було би продовження ШВЛ [66].

Рекомендації

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

2. Політика раннього лікувального застосування сурфактантів має бути стандартною (A1), однак, існують випадки, коли сурфактант має бути введений в пологовому приміщенні, наприклад, тим новонародженим, які потребують інтубації трахеї для стабілізації стану (B1).

3. Новонародженим з РДС слід вводити сурфактант з лікувальною метою на ранній стадії захворювання. Рекомендований протокол передбачає введення сурфактанту дітям з терміном гестації ≤ 26 тиж, якщо $FiO_2 > 0,30$ і новонародженим з терміном гестації > 26 тиж, якщо $FiO_2 > 0,40$ (B2).

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

5. Потребу INSURE слід розглядати для дітей, у яких раннє призначення CPAP виявилось неефективним (A2).

6. LISA або MIST можуть застосовуватися як альтернатива INSURE для дітей, які дихають самостійно (B2).

7. Другу, а іноді і третю дозу сурфактанту слід вводити, якщо наявні ознаки розвитку РДС, зокрема, стійка потреба у кисні та необхідність лікування з використанням ШВЛ (A1).

4. Киснева підтримка після стабілізації стану

Протягом останніх десяти років було докладено величезних зусиль, щоб визначити оптимальні цільові рівні насичення гемоглобіну киснем для недоношених немовлят, які би забезпечили баланс між уникненням таких негативних наслідків дії надмірних концентрацій кисню, як ретинопатія недоношених (РН), і можливих негативних ефектів тривалої помірної гіпоксії, таких як підвищена смертність, вища частота НЕК або несприятливі неврологічні наслідки. Щоб використати у проспективному мета-аналізі результати 5 масштабних рандомізованих клінічних випробувань з аналогічним дизайном, виконаних у різних частинах світу, і таким чином уможливити визначення порівняно невеликих, але важливих відмінностей за такими результатами, як смертність, був заснований спільний проект NeOProM [67]. Дизайн кожного дослідження мав на меті оцінити ефекти підтримки рівня кисневої сатурації в нижчому цільовому діапазоні (85–89 %) порівняно з вищим цільовим діапазоном (91–95 %). «Сліпий» дизайн випробувань забезпечувався пульсоксиметрами, які були налаштовані таким чином, щоби демонструвати показники вище

або нижче фактичного насичення у межах цільового діапазону.

Дослідження SUPPORT у США, яке було завершено першим, засвідчило, що у цільовій групі низького насичення частота РН серед дітей, які вижили, зменшилася вдвічі, але водночас спостерігалось тривожне підвищення смертності на 4% [68]. На запит Комітету з моніторингу даних про безпеку пацієнтів був виконаний проміжний мета-аналіз, що об'єднав ці дані з даними, отриманими у паралельних дослідженнях BOOST-II у Великій Британії й Австралії. Мета-аналіз підтвердив вищу смертність у групі низької сатурації, і подальший набір пацієнтів у Великій Британії й Австралії/Новій Зеландії був зупинений [69]. Тим часом було опубліковано результати дослідження COT в Канаді, які демонстрували відсутність значущих відмінностей за показниками смертності або значної неврологічної неповносправності, а також будь-яких значущих відмінностей за частотою РН [70]. Нещодавно були опубліковані результати спільних випробувань BOOST-II у Великій Британії й Австралії/Новій Зеландії, які вказали на підвищену смертність у цільовій групі низького насичення гемоглобіну киснем [71]. Мета-аналіз усіх наявних даних у 2014 р. додав ще більше непевності у визначенні оптимальних показників сатурації. Об'єднання даних 5 досліджень вказало на відсутність відмінностей за показниками смертності або інвалідності у віці 24 міс, відмінностей за показниками смертності у віці 24 міс, але збільшення смертності до виписки з лікарні у групі з обмеженим забезпеченням киснем [72]. Частота РН була подібною в обох групах, хоча частота НЕК була вищою у групі з нижчими показниками сатурації [72]. У 2016 р. останній мета-аналіз NeOProM підтвердив, що нижчий цільовий діапазон сатурації (85–89 %) асоціювався зі значним збільшенням ризику смерті, проте, не було жодних відмінностей між двома цільовими діапазонами за частотою інвалідності у віці 18-24 міс [73]. Крім того, нижчий цільовий діапазон не зменшував ризику БЛД або значного ураження очей, але підвищував імовірність виникнення НЕК, який вимагав хірургічного втручання або призводив до смерті [73]. Таким чином, найкращі сучасні докази свідчать, що доцільно рекомендува-

ти підтримувати сатурацію у межах 90-94 %, ніж нижче, хоча, як і раніше, існує значна невизначеність щодо ідеального цільового діапазону.

Здатність підтримувати насичення у межах заздалегідь визначеного цільового діапазону також може мати важливе значення. Існує протиріччя між вужчими межами сигналів тривоги, що збільшує їх частоту, втомою медичних сестер і потенційно ширшими коливанням показників сатурації і ширшими межами, які можуть піддавати дітей ризику триваліших періодів часу поза межами бажаного цільового діапазону [74]. Навіть у найкращих відділеннях чимало дітей упродовж тривалого часу перебувають поза межами цільового діапазону, зазвичай, більше гіпероксичного, ніж гіпоксичного [75, 76]. Вторинний аналіз даних випробування SOT вказав на зв'язок тривалих епізодів гіпоксемії (насичення < 80 % протягом > 1 хв) зі смертю або несприятливими неврологічними наслідками в пізнішому віці [77]. Перспективними з точки зору підтримання цільового діапазону сатурації протягом пропорційно довшого часу є сервоконтрольовані алгоритми призначення кисню; проте, на сьогодні не було виконано жодного дослідження, яке би з'ясувало, чи вони можуть покращити результат [78].

Рекомендації

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

5. Неінвазивна дихальна підтримка

Неінвазивна дихальна підтримка (НДП) вважається оптимальним методом надання допомоги недоношеним дітям із проблемами дихання і включає створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP), різні види вентиляції, що забезпечуються за допомогою м'яких назальних канюль або масок і разом називаються назальною вентиляцією з перемінним позитивним тиском (NIPPV), а також призначення зволоженої і підігрітої суміші кисень-повітря за допомогою назальних канюль з «високим пото-

ком» (КВП). За можливості вони застосовуються як заміна ШВЛ, оскільки завдають менше шкоди легеням. Традиційно неінвазивні методи використовували після припинення ШВЛ через ендотрахеальну трубку, й основним методом НДП початково було СРАР. Результати ранніх рандомізованих випробувань свідчили про зменшення потреби повторної інтубації, якщо замість кисневого намету застосовували СРАР [79]. Нещодавно з'явилися дані, які вказують на те, що не інтубація трахеї і ШВЛ для стабілізації стану дитини або профілактичне введення сурфактанту, а застосування СРАР від народження краще запобігає ушкодженню легень, хоча все ще дуже важливо спробувати визначити випадки, в яких монотерапія СРАР не буде ефективною [80]. За допомогою назальних пристроїв, які щільно прикладають до обличчя, щоби створити герметичний контакт, апарати СРАР забезпечують надходження до носових ходів потоку газу під контрольованим тиском. Постійний позитивний тиск у ДШ, який сприяє наповненню легень повітрям, має низку теоретичних переваг, включаючи дію на верхні ДШ за принципом «пневматичної шини», підтримку газового об'єму легень і запобігання колапсу альвеол наприкінці видиху, таким чином сприяючи вивільненню ендогенного сурфактанту [81]. Схоже, що не існує відмінностей між методами, за допомогою яких створюють постійний тиск у ДШ, хоча тип назального пристрою може мати важливе значення [82]. Прийнятною альтернативою СРАР з лицевою маскою в пологовому приміщенні є коротка носоглоткова трубка, що дозволяє звільнити руки медичного працівника під час надання початкової допомоги новонародженому [43]. У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених короткі біназальні канюлі кращі, ніж одна трубка, хоча невелике дослідження дало підстави вважати, що назальні маски можуть бути найефективнішим пристроєм для забезпечення успіху СРАР [83]. Усі назальні (лицеві) пристрої потрібно щільно прикладати до лица або фіксувати у носових ходах, що створює ризик деформації обличчя і травмування анатомічних структур носа.

Дворівневе СРАР – це альтернативний варіант СРАР або NIPPV з низьким тиском, 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 (близько 9-11 см H_2O). Створення останнього можна синхронізувати за допомогою абдомінального датчика. Залишається незрозумілим, чи цей тип СРАР забезпечує зміни дихального об'єму чи просто підвищує сумарний тиск СРАР. Незважаючи на зростаючу популярність, існує не так багато доказів того, що дворівневе СРАР має будь-яку суттєву перевагу порівняно зі звичайним СРАР [84, 85].

У багатьох неонатальних відділеннях як метод первинної або вторинної неінвазивної дихальної підтримки недоношених новонароджених також застосовується NIPPV за допомогою звичайних апаратів ШВЛ. Під час такої вентиляції створюється піковий тиск на вдиху, подібний до тиску під час звичайної ШВЛ, із синхронізацією вдиху або асинхронно, але з використанням назальних канюль, а не ендотрахеальної трубки [86]. Застосування NIPPV зменшує ризик невдалої екстубації, однак, може не бути успішним у зниженні частоти БЛД [87]. У дослідженнях, в яких NIPPV була найефективнішою, застосовували синхронізацію тиску на вдиху за допомогою черевної капсули Грейсбі. Апарати ШВЛ з такими можливостями не є широко доступними, а забезпечення ефективної синхронізації з використанням датчиків потоку є складним завданням через значний витік газу за межі дихальних шляхів під час СРАР. Отже, незрозуміло, наскільки ефективною є несинхронізована NIPPV [86, 87]. Масштабне міжнародне багатоцентрове рандомізоване дослідження NIPPV мало достатню потужність, щоб оцінити вплив певного методу НДП (однак, з використанням різних режимів NIPPV) на ризик виникнення БЛД у 1009 немовлят масою тіла при народженні < 1000 г. Було встановлено відсутність відмінності за частотою БЛД у групах NIPPV і СРАР [88]. Плановий вторинний аналіз даних випробування NIPPV також засвідчив відсутність відмінностей за частотою БЛД або смерті у немовлят, які перебували на NIPPV, і дітей, яких лікували за допомогою дворівневого СРАР [89]. Необхідна подальша робота для визначення найкращого методу NIPPV і

популяції, яка отримує від цього найбільшу користь.

Від часу рекомендацій 2013 р. популярність КВП як альтернативи СРАР значно зросла. Нещодавній мета-аналіз 15 досліджень, які порівнювали КВП з іншими видами НДП, обладнює, демонструючи еквівалентну частоту невдалої екстубації і подібну захворюваність на БЛД, хоча наразі недостатньо даних для популяції значно недоношених немовлят, а також наявні широкі довірчі інтервали і неоднорідність стосовно еквівалентності невдалої екстубації [90]. Потенційним механізмом корисної дії може бути вимивання двоокису вуглецю з простору носоглотки; проте, висока швидкість потоку також створює позитивний тиск у ДШ (СРАР), величина якого невідома. Зазвичай, застосовують початкову швидкість потоку 4-8 л/хв з наступним зменшенням за умови стабільно низьких показника FiO_2 і роботи дихання, оціненої клінічно. Також вивчається ефективність застосування КВП як режиму початкової ДП після народження [91]; очікуються також результати масштабних досліджень, які порівнюють КВП із СРАР [92].

Рекомендації

1. СРАР слід розпочинати від народження в усіх дітей з ризиком розвитку РДС, наприклад, в новонароджених з терміном гестації < 30 тиж, 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 H_2O (A2). Згодом тиск СРАР можна змінювати індивідуально, залежно від клінічного стану дитини, оксигенації і перфузії (D2).

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

4. Синхронізована NIPPV, що забезпечується за допомогою апарату ШВЛ, а не пристрою з дворівневим СРАР, може зменшити ризик невдалої екстубації і частоту БЛД (B2).

5. У деяких дітей після екстубації можна застосовувати КВП як альтернативу СРАР (B2).

6. Стратегії штучної вентиляції легень (ШВЛ)

Незважаючи на найкращі наміри застосовувати НДП, щоби захистити легені передчасно народжених дітей, у близько половини надзвичайно недоношених немовлят з РДС така підтримка виявляється неефективною, і вони потребують ШВЛ через ендотрахеальну трубку [93]. Метою ШВЛ є забезпечити «прийнятний» газообмін з одночасною мінімізацією ризику ушкодження легень, гіпокапнії і порушення кровообігу. 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, а також забезпечує мінімальну потребу в кисні. Надмірне розтягнення легень збільшує ризик витoku 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 неонатальні апарати ШВЛ забезпечують різні режими вентиляції, однак, найчастіше використовуються вентиляція з обмеженим тиском (PLV) і вентиляція з контрольованим (цільовим) об'ємом (VTV). Незважаючи на те, що режими з обмеженим тиском відносно прості у використанні й уможливають вентиляцію навіть за наявності великого витoku газу з ендотрахеальної трубки, у разі швидкого покращення податливості легень після їх звільнення від рідини або введення сурфактанту, дихальний об'єм може небезпечно зростати. Вентиляція з надмірним дихальним об'ємом може травмувати легені і призвести до гіпокапнії, яка згодом може спричинити таке ушкодження мозку, як перивентрикулярна лейкомаляція або внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) [94, 95]. Натомість, неадекватно малий дихальний об'єм, який може бути результатом зменшення податливості легень, призводить до нерівномірного розподілу вентиляції, збільшення роботи дихання, збудження немовляти і гіперкапнії. VTV дозволяє лікарям здійснювати ШВЛ з меншими коливаннями дихального об'єму й автоматичним змен-

шенням тиску вентиляції в реальному часі паралельно з покращенням податливості легень. Існують різні способи регулювання VTV, такі як зміна тиску на вдиху, швидкості газового потоку або тривалості фази вдиху, але краща стабільність дихального об'єму є кінцевим результатом усіх алгоритмів, ініційованих апаратом ШВЛ. Порівняно з PLV VTV може зменшувати частоту БЛД, ВШК або смертність, а також скорочувати тривалість ШВЛ [96, 97]. І початково встановлена величина дихального об'єму близько 5 мл/кг під час VTV, й орієнтовний піковий тиск на вдиху відповідно до спостережень за рухами грудної клітки під час PLV 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 [98]. «Відкриття легень» досягають за допомогою адекватного рівня позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP), який слід коригувати відповідно до біофізичних властивостей легень [99]. Щоб визначити оптимальний PEEP під час звичайної вентиляції, слід оцінити ефект кожного покрокового збільшення або зменшення цього параметру за змінами величин FiO_2 і парціального тиску CO_2 у крові. Податливість легень під час лікування РДС є дуже динамічною, особливо після введення сурфактанту, а тому кожна окрема дитина може потребувати швидких змін параметрів ШВЛ.

Якщо для досягнення адекватного наповнення легень потрібен високий тиск, прийнятною альтернативою ШВЛ може бути високочастотна осциляторна вентиляція (ВЧОВ). Незважаючи на дуже малий дихальний об'єм, ВЧОВ уможлиблює газообмін завдяки дуже високій частоті вентиляції оптимально відкритих (наповнених газом) легень, які підтримуються в такому стані за допомогою постійного позитивного тиску. 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 [100]. Результати нещодавно оновленого мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в якому ВЧОВ порівнювалася

зі звичайною вентиляцією з обмеженим тиском (PLV), вказують на незначне непостійне зниження частоти БЛД у групі ВЧОВ. Проте, ця перевага нейтралізується підвищеним ризиком виникнення синдрому витоку повітря у пацієнтів на ВЧОВ [101]. Незважаючи на те, що більшість випробувань, які оцінювали віддалені неврологічні наслідки, не виявили жодних відмінностей, довгострокове спостереження за пацієнтами з одного РКД продемонструвало кращу функцію бронхів у віці 11-14 років у тих з них, хто після народження перебував на ВЧОВ [102]. Незалежно від того, який режим ДП є стандартом у межах окремого відділення, важливо, щоб усі співробітники добре володіли ним.

Можливість надмірного розтягнення легень слід розглядати, якщо стан дитини на ШВЛ погіршується після введення сурфактанту або коли зростання середнього тиску в ДШ супроводжується збільшенням потреби в кисні. Під час вентиляції слід уникати гіпокапнії і значної гіперкапнії через їхній зв'язок з підвищеним ризиком БЛД, перивентрикулярної лейкомаляції і ВШК. У початковий період вентиляції можуть бути корисними методи безперервної оцінки парціального тиску CO_2 у крові. Коли досягається задовільний рівень газообміну і дитина дихає самостійно, слід негайно розпочинати відлучення від вентиляції. Режим VTV робить можливим автоматичне відлучення за допомогою зменшення пікового тиску на вдиху в режимі реального часу з покращенням податливості легень. Деякі діти потребуватимуть вентиляції лише протягом дуже короткого періоду часу. Стан немовлят з РДС після сурфактантної терапії швидко покращується, що дозволяє швидко знизити параметри ШВЛ, маючи на меті якомога скорішу екстубацію і переведення на СРАР. Рання екстубація навіть найменших немовлят заохочується за умови, що вона вважається клінічно безпечною, а діти мають прийнятний газовий склад крові на ШВЛ з низькими параметрами [103]. 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 . Перебування недоношених немовлят у стабільному стані на ШВЛ з низькими параметрами вентиляції протягом тривалішого часу не збільшує шансів

успішної екстубації [104]. Екстубація на СРАР з відносно високим тиском 7-9 см Н₂О підвищить шанси успіху [105].

Щоби покращити ефективність неінвазивної вентиляції і скоротити тривалість ШВЛ, використовують декілька додаткових стратегій, серед яких застосування кофеїну цитрату, стероїдів і прийнятної гіперкапнії.

Застосування кофеїну цитрату

Від часу рекомендацій 2010 р. лікування кофеїном цитратом було рекомендовано як суттєва частина респіраторної допомоги новонародженим [3]. Дослідження «Кофеїн у лікуванні апное недоношених» (САР) показало, що призначення кофеїну немовлятам масою при народженні < 1250 г сприяло ранній екстубації зі значним зменшенням захворюваності на БЛД, а подальше спостереження виявило зниження частоти неврологічної неповносправності у віці 18 міс [106, 107].

Кофеїну цитрат був настійно рекомендований для немовлят з РДС, яких відлучають від вентиляції, а також для новонароджених на неінвазивній підтримці, щоби зменшити ризик виникнення апное, хоча для цього було менше фактичних даних (до дослідження САР була включена відносно невелика кількість немовлят, які отримували профілактичну терапію). Останнім часом було виконано декілька масштабних когортних досліджень, результати яких підтвердили, що раннє застосування кофеїну цитрату асоціюється з покращенням результатів, зокрема, зменшенням частоти БЛД [108–110]. Хоча цей зв'язок не може вважатися причинно-наслідковим, за відсутності результатів рандомізованих досліджень і наявності переконливих доказів безпеки можна рекомендувати рутинне призначення кофеїну цитрату як одного з компонентів стратегії мінімізації потреби у ШВЛ. Стандартні дози кофеїну цитрату становлять 20 мг/кг (доза навантаження) і 5-10 мг/кг (добова підтримуюча доза). Деякі дослідження наводять на думку, що подвоєння цих доз може ще більше знизити ризик невдалої екстубації, хоча тахікардія траплятиметься частіше [111, 112].

Прийнятна гіперкапнія

Настанова 2013 р. рекомендувала під час відлучення від ШВЛ уважати помірну гіперкапнію прийнятною (за умови, якщо рівень

pH перевищує 7,22), щоби скоротити час перебування на ШВЛ [113]. Нещодавній апостеріорний аналіз даних випробування SUPPORT продемонстрував зв'язок між вищим рівнем PaCO_2 і ризиком смерті, ВШК, БЛД, а також несприятливими неврологічними наслідками, знову наголосивши на потребі подальшої оцінки ідеальних цільових показників PaCO_2 [95]. У дослідженні PHELBI недоношених немовлят з терміном гестації < 29 тиж і масою тіла при народженні < 1000 г, які перебували на ШВЛ, протягом перших 14 днів ШВЛ випадковим чином розподіляли до двох груп цільових рівнів PaCO_2 . У групі вищого рівня толерували гіперкапнію до рівня близько 10 кПа (75 мм рт. ст.), у групі нижчого рівня – близько 8 кПа (60 мм рт. ст.) [114]. Дослідження припинили достроково і проаналізували дані 359 немовлят із загальної запланованої кількості 1534 немовляти. Не було виявлено жодних відмінностей за основними критеріями – смертністю або БЛД – з тенденціями до погіршення результатів у групі з вищим рівнем PaCO_2 , включно зі збільшенням випадків НЕК у найменших немовлят, і більшою кількістю смертей або випадків БЛД у немовлят з початково важкою хворобою легень. Отже, видається прийнятним толерувати помірну гіперкапнію на межі показника у групі нижчого рівня PaCO_2 (до 60 мм рт. ст.), що використовувався у дослідженні PHELBI.

Застосування стероїдів

Одним із ключових завдань оптимізації лікування РДС є підвищення рівня виживання новонароджених з одночасним запобіганням БЛД. Хоча лікування БЛД не розглядається у даній настанові, варто пам'ятати стратегії, які можуть зменшити запалення у легенях під час гострої стадії РДС і потенційно обмежити час перебування недоношеної дитини на ШВЛ. Постнатальне призначення дексаметазону зменшує ймовірність виникнення БЛД, проте цей препарат почали застосувати значно рідше, коли стало відомо про асоціацію лікування дексаметазоном з підвищеним ризиком дитячого церебрального паралічу [115]. Проте, БЛД також пов'язують з несприятливим неврологічним прогнозом і чим вищим є ризик БЛД, тим більшою буде потенційна користь від

постнатального лікування стероїдами [116]. Малі дози дексаметазону (< 0,2 мг/кг на добу) сьогодні рекомендуються передчасно народженим дітям, які залишаються на ШВЛ упродовж 1-2 тиж [117]; триває робота над визначенням ефективності ще нижчих доз [118]. Малі дози гідрокортизону також мають потенціал зменшувати ризик БЛД, але знову ж таки, потрібні дані довгострокових спостережень, перше ніж таке лікування може бути рутинно рекомендованим [119]. Застосування будесоніду інгаляційним шляхом здається очевидною логічною альтернативою системному призначенню стероїдів. Нещодавнє масштабне РКД підтвердило, що профілактичні інгаляції будесоніду знижують не лише частоту БЛД, а і стійкого відкриття артеріальної протоки [120]. Водночас, у групі дітей, яким призначали будесонід, спостерігалась тенденція до підвищення смертності, а також відсутні дані довгострокових спостережень за станом здоров'я і розвитку дітей, яких лікували інгаляційними стероїдами. Додавання будесоніду до препаратів сурфактанту природного походження також може зменшувати запалення легень у недоношених дітей на ШВЛ і знижувати ризик виникнення БЛД, хоча цей висновок потребує додаткового підтвердження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях [121].

Рекомендації

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

2. Рекомендується застосовувати ШВЛ з контрольованим дихальним об'ємом, оскільки це скорочує тривалість утручання, а також знижує ризик БЛД і ВШК (A1).

3. Слід уникати гіпокапнії (A1), а також значної гіперкапнії (C2), оскільки вони пов'язані з підвищеним ризиком ушкодження мозку. 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 цього ліку слід передбачити для всіх дітей з високим ризиком ШВЛ, зокре-

ма, для новонароджених масою тіла < 1250 г, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (C1).

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

6. До отримання додаткових даних щодо безпеки профілактичного застосування інгаляційних стероїдів, це втручання рутинно не рекомендується.

7. Моніторинг стану дитини і підтримуюча терапія

Щоби досягнути найкращих результатів лікування недоношених немовлят з РДС, слід забезпечити оптимальну підтримуючу терапію з моніторингом фізіологічних параметрів і відповідних реакцій. Здатність підтримувати температуру тіла від народження є надзвичайно важливою. Пульсоксиметрія і, можливо, ЕКГ моніторинг від народження забезпечують швидке отримання інформації про реакцію дитини на заходи зі стабілізації її стану [122]. Відділення інтенсивної терапії новонароджених повинні мати можливості забезпечити безперервну пульсоксиметрію, ЕКГ моніторинг, а також моніторинг рівнів PaCO_2 . Визначення видихуваного CO_2 може підтвердити правильність місцезнаходження ендотрахеальних трубок, а безперервне вимірювання кількості CO_2 у видихуваному повітрі також надає корисну інформацію про динаміку газообміну. Якщо передбачається потреба регулярного дослідження газового складу крові, показана катетеризація пупкової або радіальної артерії. Кризьшкірний моніторинг парціального тиску кисню і CO_2 також застосовують для отримання безперервної інформації про динаміку оксигенації і вентиляції, але датчики можуть травмувати шкіру [123]. 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 [124]. Доступ до лабораторної підтримки потрібен, щоби здійснювати моніторинг вмісту

електролітів у сироватці крові та гематологічних показників із застосуванням, за можливості, мікрометодів. Артеріальний тиск слід реєструвати за допомогою уведених до артерії катетерів і датчиків або за допомогою періодичного використання сертифікованих для застосування в новонароджених осцилометричних пристроїв. Цілодобовий доступ до рентгенологічних послуг і портативної УЗД 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

Підтримка нормальної температури тіла під час стабілізаційних заходів і після госпіталізації у відділення (палату) інтенсивної терапії важлива для немовлят з РДС. Остання настанова Міжнародного погоджувального комітету з питань реанімації (International Liaison Committee on Resuscitation) рекомендує підтримувати температуру тіла новонародженої дитини між 36,5 і 37,5°C. Щоби досягти таких результатів у недоношених немовлят, температура повітря в пологовому приміщенні має перевищувати 25 °C [28]. Первинну стабілізацію стану дитини слід здійснювати, помістивши її у поліетиленовий мішок під джерелом променевого тепла [125]. Додаткове використання екзотермічного матрацу може підвищити ризик перегріву [126]. Нагрівання і зволоження газів, які використовуються для початкової дихальної підтримки, також можуть покращити можливості підтримання нормальної температури тіла дитини [127]. Після стабілізації стану немовля слід помістити в інкубатор з високою відносною вологістю, щоб зменшити невідчутні втрати рідини. Використання сервоконтрольованих інкубаторів зі встановленим показником температури шкіри 36,5°C знижує неонатальну смертність [128]. Для найменших немовлят спершу слід підтримувати вологість на рівні 60-80%, а згодом знижувати цей показник відповідно до покращення бар'єрних властивостей шкіри, оскільки підтримка високої вологості може сприяти розмноженню бактерій або грибків. Настанови ВООЗ заохочують застосування методу «кенгуру» для

догляду за немовлятами з малою масою тіла при народженні у стабільному стані як засобу підтримки температури і зниження їх смертності в регіонах з низьким рівнем доходів населення; метод «кенгуру» все частіше застосовується для підтримки температури з метою максимізації зв'язку матері з дитиною, навіть для немовлят на ШВЛ [129, 130].

Рекомендація

1. Потрібно завжди підтримувати температуру тіла дитини у межах між 36,5 і 37,5°C (C1).

Підтримка балансу рідини і забезпечення харчовими речовинами

У період адаптації після пологів підтримка водного балансу передчасно народженої дитини є складним завданням. Найменші діти мають значні початкові кризьшкірні втрати рідини, а вода і натрій надходять до внутрішньосудинного простору з інтерстицію. 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 порівняно з практикою ліберальнішого її призначення супроводжуються кращими результатами зі зниженням ризику ВАП, НЕК і БЛД [131]. Відтермінування введення натрію до завершення третього дня або 5% втрати маси також покращить результати [132]. Харчування потрібно розпочати одразу ж після стабілізації стану новонародженої дитини. Об'єм ентерального харчування спочатку буде обмежений, тому слід застосовувати парентеральне харчування. Раннє введення амінокислот забезпечує позитивний баланс азоту [133], скорочує тривалість періоду відновлення маси тіла при народженні і збільшує масу тіла дитини на момент виписки [134]. У разі призначення високих доз амінокислот може бути потрібним вищий рівень споживання фосфору і калію [135]. Парентеральне введення ліпідів також слід розпочинати з першого дня життя [136]. Немовлятам у стабільному стані невдовзі після народження можна призначати невелику кількість (з розрахунку 0,5–1 мл/кг/год) грудного молока, щоби сприяти розвитку киш-

кового тракту [137]. Немає жодних доказів підвищеного ризику виникнення НЕК у разі раннього початку ентерального харчування або 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 [138, 139]. 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 [140].

Рекомендації

1. Більшості дітей рекомендується початкове внутрішньовенне введення рідини в об'ємі 70-80 мл/кг/добу за умови їх перебування в інкубаторі зі зволеним повітрям, хоча деякі значно недоношені діти можуть потребувати більшої кількості рідини (B2). Змінювати добову кількість рідини слід індивідуально, залежно від рівня натрію у сироватці крові і втрати маси тіла (D1).

2. Споживання натрію протягом перших декількох днів життя слід обмежити, призначаючи солеві розчини після початку діурезу з ретельним контролем балансу рідини і рівнів електролітів (B1).

3. Парентеральне харчування слід розпочинати відразу після народження. Білок призначати з першої доби життя в кількості 2,0-2,5 г/кг/добу (B2). Уведення жирів слід також розпочинати з першої доби життя, швидко збільшуючи (якщо толерується) добову кількість до 3,0 г/кг/добу (C2).

4. Якщо гемодинаміка дитини є стабільною, ентеральне харчування молоком матері слід розпочинати з першого дня життя (B1).

Застосування антибіотиків

Скринінг на наявність інфекцій в новонароджених, в яких клінічні ознаки дихальних розладів з'являються невдовзі після народження, уважався належною практикою; проте, на сьогодні відомо, що профілактичне призначення антибіотиків може потенційно завдати більше шкоди, ніж користі [141–143]. Клінічні настанови, зазвичай, рекомендують, в яких випадках слід обстежувати на сепсис, враховуючи такі додаткові чинники ризику, як хоріоамніоніт або ранні клінічні ознаки септицемії, в надії, що

антибіотики призначатимуть лише тим, хто має найвищий ризик [144]. Якщо показаний скринінг на сепсис, слід емпірично призначати антибіотики до моменту отримання негативних результатів посіву крові через 36-48 год і негативної динаміки вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові. Сьогодні вважається за доцільне уникати рутинного використання антибіотиків в немовлят з низькою ймовірністю інфікування, зокрема, у дітей, народжених шляхом планового кесарського розтину. Якщо розпочато емпіричне введення антибіотиків, слід застосувати якомога коротший курс лікування.

Рекомендація

1. Новонародженим з РДС до моменту виключення сепсису часто призначають антибіотики. Проте, слід застосовувати політику максимально можливого звуження спектру дії і максимального скорочення тривалості непотрібного впливу цих препаратів на організм новонародженого. Найбільш поширений режим включає пеніцилін або ампіцилін в комбінації з аміноглікозидом (D2). Після виключення сепсису лікування антибіотиками слід припинити якомога скоріше (C1).

8. Корекція артеріальної гіпотензії і забезпечення адекватної перфузії тканин

Розвиток артеріальної гіпотензії і зниження системного кровотоку в передчасно народжених дітей можуть асоціюватись з несприятливими наслідками, хоча така кореляція існує не завжди [145]. Величина артеріального тиску після народження прямо пропорційна терміну гестації, однак характеризується значною варіабельністю і поступово зростає в перші 24 год життя [146]. Широкого визнання набуло визначення артеріальної гіпотензії як середнє значення артеріального тиску, що є меншим терміну гестації в тижнях; проте, чимало дітей з РДС «порушуватимуть» цей поріг, і немає жодних доказів того, що лікування «чисельно визначеної» гіпотензії впливатиме на кінцевий результат надання допомоги [147]. Щоб оцінити серцевий викид, виявити ознаки зниженого системного кровотоку і допомогти вирішити,

чи потрібне лікування, може використовуватись функціональна ехокардіографія, хоча в багатьох відділеннях бракує спеціалістів, які володіють відповідними навичками [148]. Артеріальна гіпотензія в новонароджених з РДС може бути пов'язана з гіповолемією, значним скиданням крові зліва направо через відкриту протоку або овальне вікно, а також з дисфункцією міокарда, отже, підтвердження факту зниженого системного кровотоку і встановлення його причини може допомогти у призначенні відповідного лікування. Стосовно гіповолемії, ймовірно, є гіпердіагностика; ризик її виникнення можна істотно зменшити, відстрочуючи перетискання пуповини. Дофамін є ефективнішим, ніж добутамін, у підвищенні артеріального тиску, і може покращити мозковий кровоплин в новонароджених з артеріальною гіпотензією [149]. Однак, вибір добутаміну може бути раціональнішим в період адаптації у зв'язку з його здатністю підвищувати скоротливість міокарда і зменшувати післянавантаження [150]. Тривають дослідження, що оцінюють різні порогові значення артеріального тиску для втручання з дофаміном, щоб визначити, чи терапія іонотропними препаратами впливає на довгострокові результати надання допомоги передчасно народженим дітям [151]. Епінефрин і гідрокортизон можуть застосовуватися за наявності рефрактерної артеріальної гіпотензії у разі неефективності дофаміну і добутаміну, хоча нових даних щодо їх ефективності і безпеки замало [152, 153].

Підтримка прийнятної концентрації гемоглобіну (Hb) також має важливе значення. Підсумки рандомізованих досліджень, які порівнювали використання нижчих і вищих концентрацій Hb в крові (з відмінністю приблизно у 10-20 г/л) в якості порогових величин, засвідчили, що орієнтація на нижчі показники вмісту Hb в крові зменшує потребу в переливанні крові без негативного впливу на загальні результати лікування недоношених немовлят до моменту виписки з лікарні. Відповідно, для визначення потреби переливання еритромаси пропонувалось використовувати нижчі порогові значення Hb [154]. Проте, наступне довгострокове спостереження продемонструвало кращі когнітивні результати у пацієнтів з вищими пороговими значеннями Hb [155]; тривають

подальші дослідження, щоб визначити оптимальний варіант надання допомоги передчасно народженим дітям з анемією [156].

ВАП може спричинювати клінічні проблеми у значно недоношених дітей з РДС, зокрема, зниження артеріального тиску, порушення перфузії тканин, набряк легень й утруднене відлучення від ШВЛ. Оскільки всі немовлята починають життя з відкритою артеріальною протокою, важко давати рекомендації щодо того, хто з них і коли потребує лікування. Хірургічне перев'язування ВАП асоціюється з гіршим неврологічним і розвитковим прогнозом. Хоча незрозуміло, чи це пов'язано з персистенцією ВАП або її лікуванням, хірургічне втручання слід розглядати тільки за умови неефективності медикаментозної терапії [157]. Отже, очікувальна тактика є прийнятною, якщо дитина нормально збільшує масу тіла, толерує ентеральне харчування і потребує мінімальної ДП [158]. Інгібітори циклооксигенази, такі як індометацин або ібупрофен, сприяють закриттю протоки, хоча ібупрофен має менше побічних ефектів [159]. Нещодавно було встановлено, що закриттю протоки сприяє ацетамінофен, хоча потрібно більше досліджень, які б засвідчили відсутність віддалених негативних ефектів використання цього ліку, перше ніж його можна буде рекомендувати для рутинного застосування [160]. Досліджується ефективність ранньої керованої даними ехокардіографічного дослідження медикаментозної терапії ВАП значного діаметру як засобу покращення результатів виходжування передчасно народжених немовлят з одночасною мінімізацією впливу лікування [161, 162].

Рекомендації

1. Лікування артеріальної гіпотензії рекомендується за умови підтвердження наявності останньої ознаками недостатньої перфузії тканин, зокрема, олігурією, ацидозом і повільним наповненням капілярів, а не суто числовими значеннями (С2).

2. Концентрацію гемоглобіну (Hb) потрібно підтримувати у межах норми. Нижня межа вмісту Hb в крові немовлят, які потребують дихальної підтримки, на першому тижні життя становить 115 г/л (гематокрит – 35 %), на другому – 100 г/л (гематокрит – 30 %) і 85 г/л

(гематокрит – 25 %) – у пізнішому віці (С2).

3. Якщо ухвалено рішення щодо спроби терапевтичного закриття ВАП, індометацин або ібупрофен є однаково ефективними, однак, слід застосовувати ібупрофен, оскільки це зменшує ризик виникнення тимчасової ниркової недостатності або НЕК (А2).

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., 2013 були надані рекомендації щодо конкретних призначень деяких лікарських засобів недоношеним новонародженим з артеріальною гіпотензією, представлені у таблиці:

Препарати, які застосовують для лікування артеріальної гіпотензії у недоношених дітей

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

Біль і седация

Новонароджені можуть переживати больові відчуття, тому під час лікування РДС важливо враховувати їхній комфорт. Такі процедури, як венепункція, інтубація і ШВЛ здатні спричиняти дискомфорт, тому рутинне оцінювання наявності і ступеня вияву болю за допомогою апробованих бальних шкал вважається належною практикою [163]. Щоб максимально збільшити комфорт і покращити шанси успішної інтубації, чимало лікарів віддають перевагу застосуванню комбінації опіатів короткої дії, м'язових релаксантів і атропіну [164]. Проте, існує баланс між забезпеченням комфорту під час ларингоскопії й уникненням надмірної седатії немовлят під час спроби неінвазивної ДП [165]. Після стабілізації стану дитини на ШВЛ, зазвичай, не виникає потреби у рутинній седатії [166]. Щоб полегшити біль під час виконання процедур, можна застосовувати знеболення сахарозою й інші немедикаментозні методи [167].

Рекомендації

1. Недоношеним новонародженим, які перебувають на ШВЛ, не рекомендується рутинне застосування інфузій морфіну (C2).
2. Опіоїди слід застосовувати вибірково, за наявності показань відповідно до клінічних даних і результатів стандартизованого оцінювання індикаторів болю (D1).

9. Інші заходи

Починаючи з 2010 р., усі версії настанови містили короткий розділ, присвячений окремим аспектам лікування РДС, які мають менше практичне значення. Щороку надходять повідомлення про нові генетичні мутації, які впливають на функціонування сурфактантної системи; вони зазвичай мають смертельні наслідки і розгляд особливостей природженого дефіциту SP-B і ABCA3 виходить за межі даних рекомендацій. Сурфактантна терапія також може бути корисною в ситуаціях, коли відбувається вторинна інактивація сурфактанту, наприклад, аспірація меконію, природжена пневмонія і легенева кровотеча. Виконано лише декілька клінічних досліджень, результати яких підтримують застосування сурфактантів в передчасно народжених дітей з пневмонією [168],

хоча під час нещодавнього обсерваційного дослідження немовлята з РДС, ускладненим пневмонією, потребували більшої кількості сурфактанту [169]. Сурфактантна терапія покращує оксигенацію у дітей з легеневою кровотокою, і хоча не виконувались РКД, які б розглядали результати такої терапії порівняно з її відсутністю [170], нещодавнє невелике дослідження, що порівнювало застосування двох різних препаратів сурфактанту природного походження в новонароджених з легеневою кровотокою, показало скоріше покращення оксигенації у відповідь на введення порактанту альфа порівняно з берактантом, але без жодних відмінностей в інших результатах [171]. Немає жодних даних на підтримку рутинного або невідкладного застосування інгаляцій оксиду азоту (iNO) в недоношених дітей [172]. Незважаючи на це, iNO досі застосовується в багатьох відділеннях, зокрема, у хворих немовлят з важкою дихальною недостатністю і недостатньою оксигенацією [173, 174]. Існує аргумент на користь раціоналізації використання iNO для конкретних популяцій передчасно народжених дітей, наприклад, після передчасного розриву плодових оболонок або з точно встановленою легеневою гіпертензією, і виконання подальших клінічних випробувань [175, 176]. Доки вони не будуть завершені, застосування iNO не може рекомендуватись для недоношених немовлят.

Рекомендації

1. Сурфактант може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією (C1).
2. Сурфактант може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі (C1).
3. Застосування iNO (інгаляційного оксиду азоту) в недоношених дітей слід обмежити клінічними випробуваннями або випадками значної гіпоксемії, спричиненої точно діагностованою легеневою гіпертензією (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.
 - У відповідних клінічних ситуаціях 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.
- Стабілізація стану в пологовому приміщенні**
- Слід намагатися відстрочити перетискання пуповини після народження щонайменше на 1 хв або перерізати пуповину на достатній відстані від пупкового кільця, щоби після цього відтиснути кров із пуповини в напрямку до дитини.
 - Щоби запобігти втратам тепла, потрібно надавати первинну допомогу дитині в поліетиленовому мішку під джерелом променевого тепла.
 - Якщо можливо, треба обережно підтримувати самостійне дихання дитини за допомогою СРАР, а якщо необхідне наповнення легень, уникати надмірного дихального об'єму.
- ЕКГ і пульсоксиметрія можуть допомогти у визначенні реакції гемодинаміки (ЧСС) на стабілізаційні заходи. Потрібно застосовувати початкову концентрацію кисню 21–30 % з наступним підвищенням або зниженням за потребою.
- Потребу інтубації трахеї після народження слід розглядати лише для тих дітей, які не реагують на неінвазивну дихальну підтримку, хоча рання

Дихальна підтримка і сурфактант

інтубація і введення сурфактанту можуть бути необхідними новонародженим з такими ранніми ознаками важкого РДС, як значні ретракції і потреба у високих концентраціях кисню.

- Слід застосовувати сурфактант природного походження і вводити його якомога скоріше на початковій стадії розвитку РДС. Для значно недоношених дітей як показання до введення сурфактанту доцільно використовувати пороговий показник FiO_2 на CPAP 0,3-0,4. Якщо ознаки РДС зберігаються в динаміці, можуть бути потрібними повторні введення сурфактанту.

- Одразу після введення сурфактанту діти часто можуть бути екстубовані та переведені на CPAP або неінвазивну вентиляцію (NIPPV), проте, в кожному конкретному випадку потрібно вирішити, чи дихальні зусилля немовляти можна ефективно підтримати за допомогою неінвазивних методів. Як альтернативу INSURE слід розглядати можливість мінімально інвазивного введення сурфактанту (LISA або MIST), якщо у вашому відділенні існує така можливість.

- Для тих, хто потребує ШВЛ, слід намагатися застосовувати цей метод ДП протягом максимально короткого часу, уникаючи гіпероксії, гіпокапнії і волюмтравми. 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, віддаючи їй перевагу перед ШВЛ. Після 1-2 тиж ШВЛ слід розглянути потребу застосування стероїдів, щоб підвищити ймові-

рність 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 відповідно 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 відмінити відразу 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 – 2010 update. *Neonatology* 2010; 97: 402–417.
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.vtoxford.org/reports.asp>.
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. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al; OPPTIMUM study group: Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387:2106–2116.
9. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group: Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–280.
10. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL: Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008991.
11. Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al: Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1185–1192.
12. Rautava L, Eskelinen J, Hdkkinen U, Lehtonen L; PERFECT Preterm Infant Study Group: 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 40–46.
13. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP: Antibiotics for preterm rupture of

membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001058.

14. 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; 1:CD004661.

15. Darlow B, Austin N, French N, Campbell C, Carse E, Hayes M, et al: School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014; 312: 1105–1113.

16. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, Mc-Intosh JJ, Welton NJ: Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e6226.

17. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top guideline No 1b, February 2011. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf.

18. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.

19. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK: Antenatal corticosteroids and neonatal out-comes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2010; 95:F95–F98.

20. Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, Carlo WA, Brumbaugh JE, Stoll BJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Association of antenatal corticosteroids with mortality, morbidity, and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm multiple gestation infants. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 593–601.

21. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al: Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320.

22. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP: Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD006614.

23. Crowther CA, McKinlay CJD, 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; 7:CD003935.

24. World Health Organization: WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva, WHO, 2015.

25. Asztalos EV, 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.

26. Althabe F, Belizón JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al: A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and mid-dle-income countries: the ACT cluster-

randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 629–639.

27. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion No 559: Cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 904–907.

28. 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; 95: 249–263.

29. Saugstad OD: Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology* 2015; 107: 365–371.

30. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, te Pas AB, et al: Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013; 591: 2113–2126.

31. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD003248.

32. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN: Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2015; 136: 61–69.

33. Al-Wassia H, Shah PS: Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis *JAMA Pediatr* 2015; 169: 18–25.

34. Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, Marlow N, Morris J, Newnham J, et al: Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 118–123.

35. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W, Padbury JF: Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 168: 50–55.

36. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=335752>.

37. Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M: Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr* 2014; 103:44–751.

38. Vento M, Cubells E, Escobar JJ, Escrig R, Aguar M, Brugada M, et al: Oxygen saturation after birth in preterm infants treated with continuous positive airway pressure and air: assessment of gender differences and comparison with a published nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F228–F232.

39. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH: Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 2013; 132:e1488–e1496.

40. Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, et al: Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016, Epub ahead of print.

41. Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, Carlo WA; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group: Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr* 2014; 165: 234–239.

42. 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; 382: 326–330.

43. 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; 132:e389–e395.

44. Jobe AH, Ikegami M: Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81–94.

45. O'Donnell CP, Bruschetti M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, Zappettini S: Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD004953.

46. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014; 133: 171–174.

47. 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; 4:CD003063.

48. Güpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al: Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627–1633.

49. Dargaville PA, Aiyappan A, de Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, Davis PG: Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F122–F126.

50. Güpel W, Kribs A, Hrdtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al: Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; 104: 241–246.

51. Kribs A, Roll C, Güpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al: Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 723–730.

52. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U: Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131:e502–e509.

53. More K, Sakhuja P, Shah PS: Minimally invasive surfactant administration in preterm in-fants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 901–908.

54. Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M: Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 348–356.

55. Ardell S, Pfister RH, Soll R: Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD000144.

56. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE: Protein containing synthetic surfactant versus animal de-rived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory

distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD006069.

57. Curstedt T, Halliday HL, Speer CP: A unique story in neonatal research: the development of a porcine surfactant. *Neonatology* 2015; 107: 321–329.

58. 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; 12:CD010249.

59. Bahadue FL, Soll R: Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD001456.

60. 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; 103:E24.

61. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD: Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 731–739.

62. Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J, Dargaville PA, Aiyappan A, et al: Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013; 104: 8–14.

63. Verder H, Ebbesen F, Fenger-Gruun J, Henriksen TB, Andreasson B, Bender L, et al: Early surfactant guided by lamellar body counts on gastric aspirate in very preterm infants. *Neonatology* 2013; 104: 116–122.

64. Soll R, Ozek E: Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD000141.

65. 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; 88(suppl 1):S3–S4.

66. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB: Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 155.

67. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W; NeOProm Collaborative Group: NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr* 2011; 11: 6.

68. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959–1969.

69. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group; Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al: Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094–2104.

70. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al;

Canadian Oxygen Trial (COT) Group: Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2111–2120.

71. BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups; Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, Juszczak E, Donoghoe M, Deshpande S, et al: Outcomes of two trials of oxygen-saturation targets in preterm infants. *N Engl J Med* 2016; 374: 749–760.

72. Saugstad OD, Aune D: Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a metaanalysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014; 105: 55–63.

73. Stenson BJ: Oxygen saturation targets for extremely preterm infants after the NeOProm trials. *Neonatology* 2016; 109: 352–358.

74. Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, et al: Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr* 2014; 103: 1009–1018.

75. Van Zanten HA, Tan RN, van den Hoogen A, Lopriore E, te Pas AB: Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1561–1572.

76. Lim K, Wheeler KI, Gale TJ, Jackson HD, Kihlstrand JF, Sand C, et al: Oxygen saturation targeting in preterm infants receiving continuous positive airway pressure. *J Pediatr* 2014; 164: 730–736.

77. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al: Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA* 2015; 314: 595–603.

78. Van Kaam AH, Hummler HD, Wilinska M, Swietlinski J, Lal MK, te Pas AB, et al: Auto-mated versus manual oxygen control with different saturation targets and modes of respiratory support in preterm infants. *J Pediatr* 2015; 167: 545–550.

79. Davis PG, Henderson-Smart DJ: Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD000143.

80. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD000510.

81. Davis PG, Morley CJ, Owen LS: Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress syndrome: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 14–20.

82. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ: Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD002977.

83. Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JE, O'Donnell CP: Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 130:e1170–e1176.

84. 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; 100:F31–F34.

85. 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* 2014; 9:CD003212.

86. Dumpa V, Katz K, Northrup V, Bhandari V: SNIPPV versus NIPPV: does synchronization matter? *J Perinatol* 2012; 32: 438–442.

87. Bancalari E, Claure N: The evidence for noninvasive ventilation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F98–F102.

88. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS; NIPPV Study Group: A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 369: 611–620.

89. Millar D, Lemyre B, Kirpalani H, Chiu A, Yoder BA, Roberts RS: A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: 21–25.

90. 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; 2: CD006405.

91. 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; 101:F284–F287.

92. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Donath SM, Davis PG: A multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial, comparing high flow therapy with nasal continuous positive airway pressure as primary support for preterm infants with respiratory distress (the HIPSTER trial): study protocol. *BMJ Open* 2015; 5:e008483.

93. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Net-work; Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, et al: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970–1979.

94. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M: Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 560–562.

95. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA, Das A, Laughon M, Cotten CM, et al; SUPPORT Study Group of the NICHD Neonatal Research Network: in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F145–F149.

96. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E: Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F158–F165.

97. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG: Volume-

targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD003666.

98. 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; 94:F279–F282.

99. 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; 27: 1946–1952.

100. 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; 174: 639–645.

101. 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; 3:CD000104.

102. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A; United Kingdom Oscillation Study Group: Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370: 1121–1130.

103. Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG: Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr* 2016; 173: 45–49.

104. 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; 43: 117–124.

105. 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; 164: 46–51.

106. 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; 354: 2112–2121.

107. 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; 357: 1893–1902.

108. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al: Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014; 164: 992–998.

109. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, Aghai ZH: Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1698–1702.

110. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network: Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 33–38.

111. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, et al: High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled

trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F499–F503.

112. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N: High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2015; 174: 949–956.

113. Woodgate PG, Davies MW: Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2:CD002061.

114. 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; 3: 534–543.

115. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL: Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014; 5:CD001145.

116. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC: An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2014; 165: 1258–1260.

117. Jefferies AL: Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Paediatr Child Health 2012; 17: 573–574.

118. <https://www.npeu.ox.ac.uk/minidex>.

119. Baud O, Maury L, Lebail 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; 387: 1827–1836.

120. 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; 373: 1497–1506.

121. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al: Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 86–95.

122. Phillipos E, Soleveg AL, Pichler G, Aziz K, van Os S, O'Reilly M, et al: Heart rate assessment immediately after birth. Neonatology 2016; 109: 130–138.

123. 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; 2:CD011494.

124. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al: Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. BMJ 2015; 350:g7635.

125. Reilly MC, Vohra S, Rac VE, Dunn M, Ferrelli K, Kiss A, et al: Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. J Pediatr 2015; 166: 262–268.

126. McCarthy LK, Molloy EJ, Twomey AR, Murphy JF, O'Donnell CP: A randomized trial of exo-thermic mattresses for preterm newborns in polyethylene bags. *Pediatrics* 2013; 132:e135–e141.

127. Meyer MP, Hou D, Ishrar NN, Dito I, te Pas AB: Initial respiratory support with cold, dry gas versus heated humidified gas and admission temperature of preterm infants. *J Pediatr* 2015; 166: 245–250.

128. Sinclair JC: Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36 ° C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: D001074.

129. Conde-Agudelo A, Dñaz-Rossello JL: Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD002771.

130. Cho ES, Kim SJ, Kwon MS, Cho H, Kim EH, Jun EM, Lee S: The effects of kangaroo care in the neonatal intensive care unit on the physiological functions of preterm infants, maternal-infant attachment, and maternal stress. *J Pediatr Nurs* 2016; 31: 430–438.

131. Bell EF, Acarregui MJ: Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mor-tality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD000503.

132. Barrington KJ: Management during the first 72 h of age of the periviable infant: an evidence- based review. *Semin Perinatol* 2014; 38: 17–24.

133. Trivedi A, Sinn JKH: Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD008771.

134. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR: Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 816–826.

135. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al: Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013; 8: e72880.

136. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, et al: Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163: 638–644.

137. 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; 3: CD000504.

138. Morgan J, Young L, McGuire W: Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001970.

139. Morgan J, Young L, McGuire W: Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD001241.

140. Quigley M, McGuire W: Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD002971.
141. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E: The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2014; 133: 1122–1123.
142. Soll RF, Edwards WH: Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2015; 135: 928–929.
143. Cotton CM: Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2015; 42: 195–206.
144. www.nice.org.uk/guidance/cg149.
145. Faust K, Hartel C, Preuss M, Rabe H, Roll C, Emeis M, et al; Neocirculation Project and the German Neonatal Network (GNN): Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F388–F392.
146. 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; 34: 301–305.
147. 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: Use of antihypertensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131:e1865–e1873.
148. Roehr CC, te Pas AB, Dold SK, Breindahl M, Blennow M, Rudiger M, Gupta S: Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit – a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 907–911.
149. Subhedar NV, Shaw NJ: Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD001242.
150. Ruoss JL, McPherson C, DiNardo J: Inotrope and vasopressor support in neonates. *Neoreviews* 2015; 16:e351–e361.
151. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al; HIP Consortium: Management of Hypotension in Preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014; 105: 275–281.
152. Paradisi M, Osborn DA: Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003958.
153. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV: Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD003662.
154. Whyte R, Kirpalani H: Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD000512.
155. 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; 123: 207–213.

156. https://www.nichd.nih.gov/about/Documents/ TOP_Protocol.pdf.

157. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS: PDA ligation and health outcomes: a metaanalysis. *Pediatrics* 2014; 133:e1024–e1046.

158. Heuchan AM, Clyman RI: Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F431–F436.

159. 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* 2015; 2:CD003481.

160. Ohlsson A, Shah PS: Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD010061.

161. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N: A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F99–F104.

162. <https://www.npeu.ox.ac.uk/baby-oscar/ protocol>.

163. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG: Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol* 2010; 30: 474–478.

164. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, Carbajal R: Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr* 2014; 14: 120.

165. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, te Pas A: Sedation during minimally invasive surfactant therapy in preterm infants. *Neonatology* 2016; 109: 308–313.

166. 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; 95:F241–F251.

167. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A: Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD001069.

168. Tan K, Lai NM, Sharma A: Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008155.

169. Vento G, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Perelli S, Ricci C, Romagnoli C: Effectiveness of treatment with surfactant in premature infants with respiratory failure and pulmonary infection. *Acta Biomed* 2012; 83 (suppl 1):33–36.

170. Aziz A, Ohlsson A: Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD005254.

171. Bozdağ Ş, Dilli D, Gökmen T, Dilmen U: Comparison of two natural surfactants for pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2015; 32: 211–218.

172. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, Hascoet

JM, et al; Meta-Analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration: Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics* 2011; 128: 729–739.

173. Breatnach CR, Flanagan F, James A, Corcoran JD, Franklin O, El-Khuffash A: The use of inhaled nitric oxide in a tertiary neonatal intensive care unit. *Ir Med J* 2015; 108: 275–278.

174. Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH: Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. *Pediatrics* 2015; 135: 643–648.

175. Shah DM, Kluckow M: Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes (PPROM). *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 340–345.

176. Cheng DR, Peart S, Tan K, Sehgal A: Nitric therapy in preterm infants: rationalised approach based on functional neonatal echocardiography. *Acta Paediatr* 2016; 105: 165–171.

177. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JA-MA* 2015; 314: 1039–1051.

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
РОЗРОБЛЕНО АСОЦІАЦІЄЮ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
ЗА МЕТОДОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ
ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТНОГО ЦЕНТРУ МОЗ УКРАЇНИ**

**АНТЕНАТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА
РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ
В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

2018

I. Паспортна частина

Назва діагнозу: Респіраторний дистрес-синдром новонароджених.

Шифр за МКХ-10: P22.0.

Дата складання: листопад 2017 р.

Дата перегляду: листопад 2021 р.

Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці стандарту:

**Знаменська
Тетяна
Костянтинівна**

заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», президент Асоціації неонатологів України, голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;

**Добрянський
Дмитро
Олександрович**

професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник голови з клінічних питань, д. мед. н., професор;

**Ліщишина Олена
Михайлівна**

директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст. н. с. к., мед. н., заступник голови з методологічного супроводу;

**Авраменко Тетяна
Василівна**

завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д. мед. н., професор, заслужений лікар України;

**Бакаєва
Олена
Миколаївна**

завідувач неонатологічним центром НДСЛ «Охматдит» МОЗ України;

**Батман
Юрій
Анастасович**

Заступник головного лікаря з неонатології пологового будинку «Лелека», д. мед. н., професор;

**Воробйова Ольга
Володимирівна**

професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;

**Годованець Юлія
Дмитрівна**

професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д. мед. н., професор;

**Камінський
В'ячеслав
Володимирович**

завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор;

**Клименко Тетяна
Михайлівна**

завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професор;

**Ковальова Олена
Михайлівна**

професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;

**Кондратова Ірина
Юріївна**

керівник Харківського Регіонального перинатального центру;

**Коржинський
Юрій Степанович**

завідувач кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор;

**Куріліна
Тетяна Валеріївна**

професор кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н.;

**Мавропуло
Тетяна Карлівна**

професор кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор;

**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.мед.н., професор;

- Похилько Валерій Іванович** завідувач кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д. мед. н., професор;
- Починок Тетяна Вікторівна** професор кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. мед. н., професор;
- Ріга Олена Олександрівна** професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д. мед. н.;
- Редько Ірина Іванівна** професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д. мед. н., професор;
- Ткаченко Руслан Опанасович** професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор;
- Чуйко Марія Миколаївна** професор кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н.;
- Шунько Єлизавета Євгеніївна** завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д. мед. н., професор;
- Яблонь Ольга Степанівна** завідувач кафедри Вінницького національного медичного університету імені Н. І. Пирогова, д. мед. н., професор;
- Методичний супровід та інформаційне забезпечення**
- Горох Євгеній Леонідович** начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к. т. н.;

**Мігель
Олександр
Володимирович**

начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

**Шилкіна Олена
Олександрівна**

начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

**Мазмонян
Павло
Артемович**

завідувач кафедри неонатології Єреванського державного медичного університету, головний неонатолог МОЗ РА, д.мед.н., професор;

**Боршевська-Корнацька Марія
Катажина**

голова Польського товариства неонатологів, керівник клініки неонатології й інтенсивної терапії новонароджених Варшавського медичного університету, д.мед.н., професор.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Стандарт 1: Інформування і мультидисциплінарне ведення пацієнток

Положення стандарту 1

Існують чіткі механізми комунікації між різними надавачами медичної допомоги вагітним жінкам і пацієнтками.

Обґрунтування

Ефективні системи комунікації, які відповідають конкретним потребам окремих осіб, є найважливішими для забезпечення своєчасної діагностики, направлення та запобігання несприятливим наслідкам передчасних пологів.

Основні критерії

1.1. Існують локально узгоджені протоколи/клінічні маршрути пацієнта між первинним, вторинним і третинним рівнем перинатальної допомоги для пацієнток з передчасними пологами.

1.2. Існує задокументований план допомоги вагітним з високим

ризиком передчасних пологів, узгоджений з пацієнткою і доступний мультидисциплінарній команді.

1.3. План надання допомоги містить інформацію про особливості госпіталізації та потрібні дії.

1.4. Застосовуються механізми електронного обміну медичною інформацією між первинною, вторинною і третинною ланками медичної допомоги.

Стандарт 2: Заходи із запобігання респіраторного дистрес-синдрому у разі загрози передчасних пологів

Положення стандарту 2

У разі загрози передчасних пологів розглядається доцільність та, за потреби, здійснюються утручання, здатні подовжити термін вагітності і/або зменшити ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому в недоношеній дитині.

Обґрунтування

Існує можливість запобігання розвитку респіраторного дистрес-синдрому у недоношеній дитині шляхом стимуляції «дозрівання» плода або уможливлення переведення вагітної/роділлі до лікарні, персонал якої має більший досвід і можливості вирішення клінічних проблем недоношеності.

Основні критерії

2.1. Вагітні з високим ризиком передчасних пологів у строк вагітності < 28-30 тиж переводяться до перинатальних центрів або лікарень III рівня, де існують потрібні умови, а персонал має досвід надання медичної допомоги новонародженим з РДС.

2.2. Один курс антенатальних кортикостероїдів призначається всім жінкам із загрозою передчасних пологів, починаючи від моменту, коли дитина вважається потенційно життєздатною, до повних 34 тиж гестації.

Антенатальний курс стероїдів складається з 2-х доз бетаметазону (разова доза – 12 мг), які вводять внутрішньом'язово з інтервалом 24 год, або з 4-х доз дексаметазону (разова доза – 6 мг), які вводять внутрішньом'язово через 12 год. Ефект призна-

чення стероїдів є максимальним через 48 год від моменту першого введення, однак наявний вже через 24 год від початку курсу і зберігається упродовж 7 днів.

2.3. Один повторний курс антенатальних стероїдів призначається згідно з основним критерієм 2.2 цього стандарту, якщо після першого курсу минуло 1-2 тижні, а строк гестації на момент виникнення нових акушерських показань до народження становить < 32-34 тиж.

2.4. Застосування антенатальних стероїдів розглядається у випадках кесарського розтину без пологової діяльності до 39 тиж гестації за умови наявності чітких медичних показань для раннього кесарського розтину. Елективні кесарські розтини не слід робити, якщо термін гестації є меншим 39 тиж.

2.5. Оцінюється доцільність антенатального призначення стероїдів на пізніх термінах вагітності з ризиком передчасних пологів за умови відсутності ознак хоріоамніоніту.

2.6. У жінок з підозрою щодо передчасних пологів вимірюється довжина шийки матки і визначається рівень фібрoneктину, щоби запобігти непотрібній госпіталізації і застосуванню токолітичних препаратів і/або антенатальних стероїдів.

2.7. Оцінюється необхідність короткострокового застосування токолітичних препаратів у випадках ранніх передчасних пологів до моменту госпіталізації вагітної/роділлі до перинатального центру або лікарні III рівня і/або закінчення повного профілактичного антенатального курсу стероїдів.

III. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Назва індикатора

Антенатальне профілактичне призначення стероїдів жінкам з передчасними пологами у терміні вагітності < 35 тиж.

Джерела медичної інформації, що використовують для обчислення індикатора якості

Форма 096/о – історія вагітності та пологів (Форма 096/о), затверджена наказом МОЗ України від 21 січня 2016 року № 29

«Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 р. за № 232/28362.

Паспорт індикатора якості медичної допомоги

А. Жінки з передчасними пологамі у терміні вагітності < 35 тиж. отримали повний профілактичний курс антенатальних стероїдів (24 мг) до народження дитини, і після завершення курсу до моменту пологів минуло не більше 7 днів.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Профілактика респіраторного дистрес-синдрому у передчасно народжених дітей».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані із несвоєчасним уведенням антенатальних стероїдів жінкам з передчасними пологамі в терміні < 35 тиж.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 65%.

2018 рік і подальший період – 80%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник закладу отримує дані від лікарів-неонатологів, лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики сімейної медицини, які надають допомогу вагітним;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів, акушерів-гінекологів та лікарів загальної

практики. Індикатор подають у значенні, яке обчислюють як відношення чисельника до знаменника;

г) чисельник індикатора складає загальна кількість вагітних (роділь, породіль) з передчасними пологами у терміні вагітності < 35 тиж, які отримували медичну допомогу в даному закладі і мають задокументований факт антенатального призначення повного профілактичного курсу стероїдів (24 мг) до народження дитини, і після завершення курсу до моменту пологів минуло не більше 7 днів.

Джерелом інформації є:

Форма 096/о – історія вагітності та пологів.

д) знаменник індикатора складає загальна кількість вагітних (роділь, породіль), з передчасними пологами у терміні вагітності < 35 тиж., які отримували медичну допомогу в даному закладі.

Джерелом інформації є:

Форма 096/о – історія вагітності та пологів.

ж) Значення індикатора наводять у відсотках.

