

УДК: 10.1159/000349928

*Девід Г. Світ; Вірджиліо Карнеллі;  
Горм Грейсенд; Мікко Холлман; Ерен  
Озек; Річард Плавка;  
Ола Д. Саугстад; Умберто Сімеоні;  
Крістіан П. Шпеєр; Максимо Венток;  
Генрі Л. Холлідей*

Регіональне неонатальне відділення, Королівський пологовий будинок і відділ дитячого здоров'я, Королівський пологовий будинок Королівського університету Белфаста, Белфаст, Великобританія; департамент неонатології університетської лікарні Анкона, Політехнічний Університет делле Марке, Анкона, Італія; департамент неонатології, Rigshospitalet та Університет Копенгагену, Копенгаген, Данія; департамент кафедри педіатрії інституту клінічної медицини, госпіталь Університету Оулу, Оулу, Фінляндія; департамент педіатрії, Університет Мармара, медичний факультет, Стамбул, Туреччина; відділення неонатології, кафедра акушерства та гінекології, загальна факультетська лікарня, 1-й Медичний факультет Карлового університету в Празі, Чеська Республіка; департамент досліджень в педіатрії, Rikshospitalet, Університет Осло, Осло, Норвегія; Поль де Néonatalogie, Лікарня де ла Консепсьон, Госпіталь публічної допомоги де Марсель, університету Екс-Марсель, Марсель, Франція; кафедра педіатрії, Університетська дитяча лікарня університету Вюрцбурга, Вюрцбург, Німеччина, відділення неонатального дослідження, Інституту La Fe досліджень в галузі охорони здоров'я, університет та політехнічна лікарня La Fe, Валенсія, Іспанія

## УЗГОДЖЕНІ ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ – ОНОВЛЕННЯ 2013 РОКУ

**Ключевые слова:** Антенатальні стероїди, Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, Доказова медицина, Хвороба гіалінових мембран, Штучна вентиляція легень, Киснева підтримка, Відкрита артеріальна протока, Недоношені новонароджені, Респіраторний дистрес-синдром, Терapia сурфактантом, Терморегуляція

**Резюме.** Незважаючи на останні досягнення в галузі перинатального лікування респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (РДС), досі існують протиріччя у підходах. Ми надаємо оновлені рекомендації Європейської Групи експертів з неонатології, розроблені шляхом критичного аналізу найактуальніших даних 2007 - 2010 років. Це друге оновлення керівних принципів, засноване на публікаціях до кінця 2012 року. Переконливі докази існують щодо ролі допологових стероїдів у профілактиці РДС, однак, як і раніше, не ясно, чи корисний вплив повторних курсів на дихальну систему переважає ризик небажаної дії у короткостроковій і довгостроковій перспективі. Для отримання найкращого результату в немовлят з РДС важливо забезпечити оптимальну підтримуючу терапію, у тому числі, підтримання нормальної температури тіла, належний рідинний баланс і хороше живлення, лікування відкритої артеріальної протоки та підтримка кровообігу для забезпечення адекватної перфузії тканин. Ці оновлені рекомендації містять нові факти з останніх Кохрейнових оглядів та медичної літератури з 2010 року. Була застосована нова система класифікації для оцінки доказовості (GRADE). Велика кількість попередніх рекомендацій стосовно раннього введення сурфактанта і постійного позитивного тиску в дихальних шляхах в даний час отримала більш тверде обґрунтування. Значно розширеним є розділ щодо стабілізації у пологовій залі. Показання для оксигенотерапії після стабілізації залишаються дещо суперечливими, але з'явилося більше доказів щодо необхідності підтримання кисневої сатурації на рівні не нижче 90%. Підтримуюча терапія залишається життєво важливою для найбільш недоношених дітей. Розділ «Інше» було скорочено.

### Вступ

Респіраторний дистрес-синдром новонароджених (РДС) є станом дихальної недостатності, що розвивається під час або незабаром після народження і погіршується протягом перших 2 днів життя. Клінічно РДС проявляється ранньою дихальною недостатністю з ціанозом, задишкою, втягуванням міжреберних проміжків і

тахіпноє. Рівень дихальної недостатності може визначитися даними аналізу газів крові, також діагноз може бути підтверджений рентгенограмою грудної клітини з появою класичної картини «матового скла» і повітряною бронхограмою. Без лікування може наступити смерть від прогресуючої гіпоксії і дихальної недостатності. У виживших покращення починається між 2 та 4

днями життя. Розвиток РДС зумовлений недостатністю альвеолярного сурфактанта разом із структурною незрілістю легень, головним чином, але не виключно, у недоношених немовлят. Однак зараз діагностування РДС буває важчим, за умов профілактичного використання сурфактанта і дуже раннього постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР). Мережа неонатологів Оксфорду (штат Вермонт) визначає наявність РДС за умови  $PaO_2 < 50$  мм рт.ст. ( $< 6,6$  кПа) у кімнатному повітрі, центрального ціанозу при диханні кімнатним повітрям або потреби в додатковій кисневій підтримці для досягнення  $PaO_2 > 50$  мм рт.ст. ( $> 6,6$  кПа), так само як класичної картини при рентгені грудної клітини. При ранньому сучасному лікуванні це класичне визначення РДС може і не бути досягнуте, також можлива гіпердіагностика на основі використання сурфактанта. Дані агентства EuroNeoNet за 2010 рік показують частоту захворюваності 92% при пологах на 24-25 тижні вагітності, 88% - у терміні 26-27 тижнів, 76% - 28-29 тижнів і 57% - 30-31 тижнів [1]. Останні широкі клінічні випробування показують, що

ліковані раннім СРАР немовлята, народжені у термін 26-29 тижнів, обходяться без інтубації або сурфактанта приблизно 50% часу [2].

Метою лікування РДС є забезпечення максимального виживання при мінімізації потенційних побічних ефектів. За останні 40 років було розроблено і випробувано в клінічних дослідженнях багато стратегій і методів лікування щодо профілактики і лікування РДС, більшість з яких в даний час систематизується в оглядах. Цей документ оновлює дві попередні настанови, опубліковані в 2007 році [3] і 2010 році [4] після критичного аналізу найактуальніших доказів, наявних на кінець 2012 року.

Рівні доказовості і оцінка рекомендацій, що використовуються у статті, наведені в таблиці 1.

Оцінка рекомендацій: GRADE

А. Принаймні один мета-аналіз, систематизований огляд РКД рівня 1++ і безпосередньо застосовних до цільової групи населення або Сукупність доказів, що складаються переважно з досліджень рівня 1+, безпосередньо застосовних до цільової групи населення і демонструють стабільність результатів

Таблиця 1

## Рівні доказовості та оцінка рекомендацій

Рівні доказовості
1++ Високоякісні мета-аналізи, систематизовані огляди РКД (рандомізовані контрольовані дослідження) або РКД із дуже низьким ризиком системної похибки
1+ Добре виконані мета-аналізи, систематизовані чні огляди або РКД із низьким ризиком системної похибки
1- Мета-аналізи, систематизовані огляди або РКД з високим ризиком системної похибки
2++ Високоякісні систематизовані огляди контрольованих історій хвороби або групових досліджень
Високоякісні контрольовані історії хвороби або групові дослідження з дуже низьким ризиком змішувальної системної похибки
2+ Високоякісні контрольовані історії хвороби або групові дослідження з низьким ризиком змішувальної системної похибки
2- Добре виконані контрольовані історії хвороби або групові дослідження з високим ризиком змішувальної системної похибки
3 Неаналітичні дослідження, наприклад історії хвороби, тематичні підборки історій
4 Експертна оцінка

В. Сукупність доказів, що складаються з досліджень рівня 2++, безпосередньо застосовних до цільової групи населення і демонструють стабільність результатів або Екстрапольовані дані досліджень рівня 1++ або 1+

С. Сукупність доказів, що складаються з досліджень рівня 2+, безпосередньо застосовних до цільової групи населення і демонструють стабільність результатів або Екстрапольовані дані досліджень рівня 2++

Д. Рівень доказовості 3 або 4, або Екстрапольовані дані досліджень рівня 2+ GRADE = Класифікація рекомендацій за оцінкою, розробкою і якістю [5]; РКД = рандомізоване контр-

ольоване дослідження.

## Ведення вагітності

Заходи з профілактики РДС слід починати до народження, вони є обов'язком і педіатрів (неонатологів), і акушерів як членів перинатальної команди. Часто попередні ознаки майбутніх передчасних пологів дають час для проведення необхідних заходів як щодо матері, так і плоду внутрішньоутробно. Ультразвукове дослідження довжини шийки матки і тестування на наявність фетального фібронектину у вагінальних виділеннях може допомогти передбачити ризик передчасних пологів [6]. Недоношені діти з ри-

зиком РДС вимагають народжування в центрах, де персонал має відповідні навички для стабілізації і постійної дихальної підтримки, включно з інтубацією і штучною вентиляцією легень (ШВЛ), якщо вони показані. Віддалені наслідки для здоров'я найбільш недоношених дітей є кращими, якщо їхній початковий неонатальний догляд відбувається у відділеннях інтенсивної терапії не нижче третього рівня [7]. Передчасні пологи можуть бути відтермінованими за допомогою антибіотиків у разі передчасного, допологового розриву плодових оболонок, хоча призначення ко-амоксиклаву слід по можливості уникати, через підвищений ризик виникнення некротичного ентероколіту (НЕК) [8]. Сульфат магнію призначається жінкам із неминучим ризиком передчасних пологів, оскільки було показано зниження захворюваності церебральним паралічем [9]. Додатковий прийом прогестерону може затримати виникнення передчасних пологів у жінок з анамнезом попередніх передчасних пологів і у жінок з укороченою шийкою матки [10]. Токолітичні препарати можуть бути використані для короткострокового відтермінування пологів з метою безпечної доставки в перинатальний центр і можливості проведення пренатальної терапії кортикостероїдами [11].

Пренатальна терапія стероїдами у жінок з очікуваними передчасними пологами знижує ризик неонатальної смерті (відносний ризик 0,55; 95% з довірчим інтервалом 0.43-0.72; кількість тих, що потребують лікування = 9), проведення одиничного курсу пренатальних кортикостероїдів не пов'язується з будь-яким значним ризиком несприятливих наслідків у матері або у плоду в короткостроковій перспективі [12]. Пренатальні стероїди знижують ризик РДС і додатково зменшують ризик внутрішньошлункових крововиливів і НЕК [12]. Пренатальна терапія кортикостероїдами рекомендується у випадках всіх вагітностей із загрозою передчасних пологів на терміні менше 34 тижнів. При пологах у термін від 34 до 36 тижня пренатально застосовані стероїди, здається, не поліпшують результат [13], хоча при застосуванні перед плановим кесаревим розтином у цьому терміні вони знижують ризик надходження у відділення інтенсивної терапії новонароджених, при дослідженнях з великою кількістю потребуючих лікування [14]. Оптимальна часова відстань від лікування до пологів - це інтервал більше, ніж 24 год і менше, ніж 7 днів після початку лікування стероїдами [12]. Більш, ніж через 14 днів після введення допологових стероїдів користь від лікування зменшується [15]. Один повторний курс бетаметазону допологово через тиждень після першого курсу у жінок із загрозою передчасних пологів знижує РДС та інші корот-

кострокові проблеми зі здоров'ям, хоча вага новонароджених знижується [16]. Питання ефективності кількох повторних курсів стероїдів у порівнянні з одним додатковим рятувальним курсом залишається відкритим, доки подальші довгострокові дослідження не завершені [17].

#### Рекомендації

**(1) Жінки з високим ризиком дуже передчасних пологів повинні бути госпіталізовані в перинатальні центри з досвідом лікування РДС (С).**

**(2) Лікарі повинні пропонувати один курс пренатальних кортикостероїдів для всіх жінок з ризиком передчасних пологів приблизно з 23 тижнів вагітності до 34 тижнів гестації (А).**

**(3) Другий курс пренатальних стероїдів може бути доречним, якщо перший курс введений раніше ніж за 2-3 тижні, а дитина <33 тижнів гестації за іншими акушерськими показаннями (А).**

**(4) Потреба у допологових стероїдах повинна також розглядатися для жінок, які перенесли кесарів розтин, до визначеного строку пологів (В).**

**(5) Антибіотики слід призначати матерям із передчасним розривом плодових оболонок, тому що це знижує ризик передчасних пологів (А).**

**(6) Лікарі повинні розглядати короткострокове використання токолітичних препаратів у плані можливості закінчення курсу пренатальних кортикостероїдів і / або внутрішньотрубною госпіталізації до перинатального центру (В).**

#### Стабілізація у пологовій залі

Діти з дефіцитом сурфактанту мають труднощі у досягненні адекватної функціональної залишкової ємності легень і підтримці альвелярної аерації. Традиційно у багатьох недоношених немовлят негайно перерізають пуповину, щоб полегшити швидке переведення до теплого повітряного середовища, де буде застосовуватися ранній початок респіраторної підтримки з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах, часто з використанням 100% кисню, з метою досягнення видимого підйому грудей і вигляду «рожевої дитини». Багато з цих рутинних методик недавно були оскаржені в клінічних випробуваннях, з сучасними рекомендаціями, які виступають за більш м'який підхід до початкової респіраторної підтримки [18]. Термін «стабілізація» є прийнятнішим від «реанімації» для переважної більшості дуже недоношених дітей.

Практика швидкого пережимання пуповини

була поставлена під сумнів. Існують докази, що підтверджують позитивний клінічний ефект відстроченого пережимання пуповини (на 30-60 сек.) у недоношених новонароджених [19]. Близько половини об'єму крові недоношених дітей міститься у плаценті, і відстрочка пережимання пуповини може привести до збільшення об'єму крові, особливо після вагінальних пологів. Мета-аналіз п'ятнадцяти випробувань відстроченого пережиму пуповини у недоношених дітей показав, що ця практика призводить до підвищення гематокриту, зменшується потреба у трансфузіях надалі, менше частота НЕК і майже 50% зниження частоти внутрішньошлуночкових крововиливів [20]. Велике багаточентрове дослідження проводиться, щоб визначити, чи ця практика дійсно покращує короткострокові та довгострокові результати [21]. Техніка «доїння» пуповини у недоношених немовлят 24-33 тижнів гестації також призводить до аналогічного впливу на рівні гемоглобіну (Hb), так як і відстрочка пережимання пуповини на 30 сек. [22].

Скорочення гіпотермії у дітей, народжених у терміні менше 28 тижнів, може бути досягнуто шляхом виконання початкової стабілізації й переведення у відділення інтенсивної терапії новонароджених у поліетиленовій сумці або загортання у поліетилен під джерелом променевого тепла [23]. Недавнє дослідження порівнювало цей метод з додаванням або без додавання екзотермічного матраца і показало, що матрац підвищує ризик перегріву [24]. Підігрів та зволоження газів, що використовуються для стабілізації, може також допомогти підтримати температуру тіла [25]. Температура навколишнього середовища у пологовій залі теж дуже важлива.

У даний час встановлено, що стабілізація з використанням 100% кисню, у порівнянні з навколишнім повітрям, пов'язана з підвищеною смертністю у доношених і малонедоношених новонароджених [26]. Чистий кисень також може бути шкідливим для недоношених дітей, і поточні рекомендації передбачають титроване додавання кисню за допомогою блендера, прагнучи до насичення, яке б відповідало нормально зростаючому збільшенню насичення, що відбувається після народження [18, 27]. Під час перехідного періоду після народження сатурація вимірюється пульсоксиметрією на правій руці та має поступово збільшуватися від 60 до 80% протягом 5 хв., досягаючи 85% і вище приблизно через 10 хв. після народження [28]. При використанні СРАР від народження у спонтанно дихаючих недоношених дітей нормальна перехідна сатурація може бути досягнута у багатьох без додавання кисню [29]. Немовлята у терміні менше 32 тижнів можуть у більшості випадків бути стабілізованими, починаючи з 21-30% кон-

центрації кисню на вдиху, збільшуючи її тільки у випадках стійкої брадикардії або ціанозу [30, 31]. У даний час проводяться великі багаточентрові дослідження, такі як To2gripido і PRESOX, щоб визначити вплив на довгострокові результати початкової стабілізації недоношених дітей 100 або 60% киснем порівняно з кімнатним повітрям у приміщенні [32].

Неконтрольовані дихальні об'єми, і занадто великі, і занадто маленькі, також є шкідливими для незрілих легень [33, 34]. Рекомендується застосування захисних стратегій щодо легень із самого початку дихання. Більшість із недоношених немовлят дихають самостійно, так що регулярне використання позитивного тиску на вдиху (мішків), ймовірно, є недоречним [35]. Забезпечення контрольованого раннього СРАР з можливістю надати додатковий контрольований потік у даний час є основним засобом безпечної стабілізації недоношених дітей відразу після народження, що зменшує потребу в ШВЛ та лікуванні сурфактантом [36, 37]. СРАР може бути досягнутий через лицьову маску або скорочену інтубаційну трубку, яка вставляється в носоглотку [38]. Трійникові т-подібні пристрої дозволяють контролювати рівень СРАР у вже встановлених наборах з вимірюваним піком тиску на вдиху. Якщо роздування легень є необхідним, одноразове стійке роздування близько 25 см H<sub>2</sub>O протягом приблизно 15 сек. може бути краще, ніж повторні ручні роздування, хоча для цього втручання необхідні додаткові дослідження [39]. Самонадувні мішки не вимагають подачі стисненого газу для забезпечення потоку повітря, але не можуть забезпечити СРАР, а пік тиску на вдиху не може контролюватися через використання запобіжного клапану, який зазвичай встановлюється на рівні приблизно 40 см H<sub>2</sub>O. Мішки проточного роздування не можуть забезпечити точного СРАР і навіть у досвідчених руках неможливо досягти рівномірних об'ємів газу під час роздування легень. Лише невелика частина дітей потребує інтубації у пологовій залі. Якщо інтубація потрібна, правильне розміщення ендотрахеальної трубки можна швидко перевірити за допомогою колориметричного пристрою виявлення CO<sub>2</sub> до введення сурфактанта і початку ШВЛ.

#### Рекомендації

**(1) Якщо це можливо, затримувати пережимання пуповини протягом не менше 60 сек. з положенням дитини нижче матері, щоб сприяти плацентарно-фетальній трансфузії (А).**

**(2) Кисень для реанімації повинен подаватися за допомогою блендера. Доцільно починати стабілізацію із концентрації кисню 21-30% і далі проводити регулювання вгору або**

вниз, застосовуючи пульсоксиметр на правому зап'ясті з народження, щоб отримати інформацію про ЧСС і сатурацію (В).

(3) При спонтанному диханні немовлят починати стабілізацію за допомогою СРАР щонайменше 5-6 см Н<sub>2</sub>O через маску або носові канюлі (А).

(4) Інтубація повинна бути зарезервованою для немовлят, які не відповіли на вентиляцію з позитивним тиском через лицьову маску (А). Дітям, які потребують інтубації для стабілізації, слід вводити сурфактант (А).

(5) Пластикові сумки або загортання у поліетилен під джерелом променевого тепла повинні використовуватися під час стабілізації у пологовому відділенні для дітей <28 тижнів вагітності, щоб знизити ризик гіпотермії (А).

(6) Немовлята, що стабілізувалися під джерелом променевого тепла, повинні бути сервоконтрольовані протягом 10 хв., щоб уникнути перегріву (В).

### Терапія сурфактантом

Терапія сурфактантом була революційною зміною неонатальної допомоги стосовно дихальних шляхів. Більшість аспектів її використання були протестовані в багатоцентричних рандомізованих контрольованих випробуваннях, багато з яких були піддані систематизованим оглядам. Терапія сурфактантом як із профілактичною метою [40], так і в якості невідкладної терапії порятунку життя [41] дітям з РДС або з ризиком його розвитку, знижує ризик пневмотораксу (позалегеновий витік повітря) і неонатальної смерті. Клінічні випробування були спрямовані на визначення оптимальних доз, строків призначення, кращого способу застосування і препарату вибору. Багато з попередніх досліджень були проведені у час недостатнього використання антенатальних стероїдів і СРАР. Після видання Європейських рекомендацій 2010 року були опубліковані результати кількох важливих досліджень, що змусили переоцінити роль профілактики сурфактантом у теперішню епоху ранньої неінвазивної респіраторної підтримки.

### Спосіб застосування сурфактанту

Для застосування сурфактанту має важливе значення наявність персоналу з досвідом реанімації/стабілізації новонароджених. Потрібно призначати принаймні 100 мг/кг фосфоліпідів [42], але є фармакокінетичні та клінічні дані про те, що доза 200 мг/кг має більш тривалий період напіврозпаду [43] і кращий негайний ефект [44]. Якщо введення сурфактанту є необхідним, найшвидше призначення покращує виживання, але цей висновок іде з тим застереженням, що не-

має послідовно надійного передбачального тесту, щоб визначити, чи є конкретна дитина піддана ризику розвитку важкого РДС, чи процес інтубації сам по собі може мати згубні наслідки. Протягом багатьох років профілактика сурфактантом у надзвичайно недоношених дітей вважається можливістю отримати кращі шанси на виживання [45]. Пізніші клінічні випробування показали, що політика раннього початку СРАР і селективного призначення сурфактанту на перевагу рутинної профілактики, призводить до того, що немовлята можуть почуватися краще, з деякими взагалі вдається уникнути інтубації та у групі СРАР спостерігається зниження частоти випадків смерті або хронічних захворювань легень [37, 46, 47]. Проте, слід мати на увазі, що діти для цих випробувань були відібрані у допологовий період і тому були доставлені в оптимальному стані, з високим рівнем допологового використання стероїдів. Ці результати не можуть бути поширені ні на всіх немовлят, ні до конкретних ситуацій в рамках окремих установ [48]. Там ще буде достатньо дітей, які вимагають інтубації для стабілізації в пологовій залі і їм потрібно призначати сурфактант перш, ніж діагноз РДС буде підтверджений рентгенологічно.

У більшості клінічних випробувань використовувалося болюсне закапування через інтубаційну трубку в якості стандартного методу для введення сурфактанту в немовлят на ШВЛ. ШВЛ можна уникнути за допомогою методики «INSURE» (Інтубація - СУРфактант - Екстубація і СРАР); ефективність цього методу була показана в рандомізованих дослідженнях, що зменшувало потребу в ШВЛ та можливість подальшого розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [49, 50]. Чим раніше буде прийнято рішення використовувати техніку «INSURE», тим більше шансів уникнути вентиляції, хоча і більша кількість сурфактанту буде використовуватися [51]. СEDAція може знадобитися при виборі необхідності інтубації, але вона може збільшити ризик апное і, як і раніше, викликає серйозні суперечки [52]. Зовсім недавно були розроблені методи для доставки сурфактанту внутрішньотрахеально, уникаючи при цьому традиційної інтубації, за допомогою тонкого катетера у дитини, спонтанно дихаючої на СРАР, і ці методи виявилися багатообіцяючими з точки зору досягнення клінічної відповіді без встановлення ендотрахеальної трубки або застосування ШВЛ, хоча ефекту поліпшення на довгострокову перспективу до сих пір не було продемонстровано [53, 54]. Сурфактант тепер можна застосовувати з сучасними мембранними небулайзерами; і це вивчається в якості альтернативи для дітей з РДС, лікованих СРАР [55].

Після введення сурфактанту може, через

певний проміжок часу, виникнути необхідність у повторній дозі сурфактанту. У рандомізованих дослідженнях 2 дози були краще, ніж одна [56], і дослідження з poractant альфа показало, що введення до 3 доз, порівняно з одноразовою дозою, призвело до зниження смертності (13 проти 21%) і позалегеневого витоку повітря (пневмотораксу) (9 проти 18%) [57]. Доцільно використовувати гнучкий режим дозування, узалежнюючи час введення повторних доз від клінічного стану дитини та її потреби в кисні; існують фармакокінетичні дані на підтримку цього підходу [58]. Повторне використання методики «INSURE» може також підходити для деяких дітей з РДС, які знаходяться на СРАР, але мають зростаючі потреби кисню [59].

### Препарати сурфактанту

Є кілька різних препаратів сурфактанту, які були ліцензовані для використання у новонароджених з РДС, включаючи синтетичні (безбілкові) і природного походження (отримані з легень тварин) продукти. Препарати сурфактанту, доступні на даний час в Європі, показані в таблиці 2. Природний сурфактант перевершує синтетичні препарати, що містять тільки фосфоліпіди, у зниженні позалегеневого витоку повітря (пневмотораксу) та смертності [60]. Невеликі дослідження, які порівнюють poractant альфа (свинячого походження) і beractant (бичачого походження), отриманих в якості невідкладної терапії порятунку, показали більш швидке поліпшення оксигенації з першим [61, 62]. У цілому ж, перевага у виживанні при дозі 200 мг/кг poractant альфа порівнюється з 100 мг/кг beractant або 100 мг/кг poractant альфа для лікування РДС [44]. Нові покоління синтетичних сурфактантів містять сурфактант-аналоги білка, що, здається, можуть працювати краще, ніж попередні синтетичні сурфактанти і в даний час проходять оцінку в клінічних випробуваннях [63, 64]. Препарати сурфактанту,

що містять будесонід, були також розроблені й зараз проходять оцінку, щоб визначити, чи допомагає додавання стероїду знизити захворюваність БЛД [65].

### Рекомендації

(1) Діти з РДС повинні отримувати натуральний препарат сурфактанту (А).

(2) Повинна бути стандартом політика раннього невідкладного введення сурфактанту, але бувають випадки, коли сурфактант повинен вводиться прямо у пологовій залі, наприклад, для надзвичайно недоношених дітей, чиї матері не отримували дородових стероїдів або для тих, хто потребує інтубації для стабілізації (А).

(3) Немовлятам з РДС слід вводити сурфактант на ранніх стадіях захворювання. Запропоновано протокол лікування дітей <26 тижнів вагітності, коли потреба  $FiO_2 > 0,30$  та немовлят > 26 тижнів, коли потреба  $FiO_2 > 0,40$  (В).

(4) Poractant альфа у початковій дозі 200 мг/кг краще, ніж 100 мг/кг poractant альфа або beractant для лікування РДС (А).

(5) Впровадження техніки «INSURE». Більш зрілі діти часто можуть бути екстубовані й переведені на СРАР або носову вентиляцію з переміжним позитивним тиском (NIPPV) відразу ж після введення сурфактанту, але необхідний ретельний нагляд за індивідуальною реакцією дитини і клінічне рішення у кожному конкретному випадку (В).

(6) Другу, а іноді і третю дози сурфактанту слід вводити, якщо є ознаки тривання РДС, такі як постійна потреба в кисневій підтримці та необхідність ШВЛ (А).

### Киснева підтримка після стабілізації

Дія надлишкового додаткового кисню зараз безумовно пов'язується з розвитком ретинопатії недоношених і дещо меншою мірою - з БЛД [66, 67]. Коливання кисневої сатурації також пов'язані зі збільшенням частоти ретинопатії

Таблиця 1

### Препарати сурфактанту, зареєстровані у Європі у 2013 році

Генерична назва	Торгове найменування	Джерело	Виробник	Доза (за об'ємом)
Beractant	Survanta®	бичачий	Ross Laboratories (США)	100 мг/кг/дозу (4 мл/кг)
Vovactant	Alveofact®	бичачий	Lyomark Pharma (Німеччина)	50 мг/кг /доза (1,2 мл/кг)
Poractant альфа	Curosurf®	свинячий	Chiesi Farmaceutici (Італія)	100 - 200 мг/кг/доза (1,25 - 2,5 мл/кг)

недоношених [68]. Нещодавно проводилися деякі великі дослідження для визначення нижньої межі кисню, за якої насичення є ефективним і безпечним, шляхом рандомізації дітей до цільової сатурації 85-89% або 91-95%. Перше з цих досліджень, які будуть опубліковані, показало

у цільової групи низького насичення зменшення у два рази частоти ретинопатії недоношених у виживших, але на 4% збільшення ризику смертності [69]. Проміжний мета-аналіз даних випробування 2631 дітей з Великобританії, Австралії та Нової Зеландії BOOST II підтверджує

цей висновок, хоча підвищення смертності було знайдено тільки в тих, хто народився на терміні менше 27 тижнів вагітності [70]. Довгострокові віддалені дані ще очікуються, але на даний час є раціональним рекомендувати підтримання сатурації у вищому цільовому діапазоні [71].

#### Рекомендації

**(1) У недоношених немовлят, що отримують кисневу терапію, треба підтримувати сатурацію між 90 і 95% (B).**

**(2) Після введення сурфактанту слід уникати гіпероксичного піку шляхом швидкого зниження FiO<sub>2</sub> (C).**

**(3) Слід уникати коливань SaO<sub>2</sub> в післяпологовому періоді (C).**

#### Неінвазивна респіраторна підтримка

Неінвазивна респіраторна підтримка може бути визначена як будь-яка форма респіраторної підтримки, що не здійснюється через ендотрахеальну трубку. Вона включає в себе CPAP, різні типи вентиляції через м'які носові канюлі або маски, які в сукупності називаються «носова вентиляція з перемінним позитивним тиском» (NIPPV) і зволожений кисень, що надається через носові канюлі з високою плинністю [72]. Ці методи в даний час використовуються, наскільки це можливо, в якості заміни для ШВЛ у немовлят з РДС, оскільки вони є менш ушкоджуючими для легень [73]. Чим раніше застосовується CPAP, тим більше шансів уникнути ШВЛ; при застосуванні від народження CPAP знижує потребу в сурфактанті і ШВЛ [36, 37, 74], а також зменшує необхідність для третинного переводу дітей з легкою формою РДС [75]. CPAP знижує необхідність повторної інтубації, якщо застосовується зразу після екстубації з тиском не менше 5 см H<sub>2</sub>O [76]. На сьогоднішній день немає ніяких доказів відмінності в довгострокових результатах між різними пристроями, що використовуються для забезпечення носової CPAP [77, 78]. Інтерфейс може бути, однак, важливим, і двосторонні назальні короткі канюлі показали себе краще, ніж довша моноканюля; також невелике дослідження показало, що носові маски можуть бути кращими для запобігання повторній інтубації [79, 80].

NIPPV стала популярною альтернативою CPAP терапії в останні роки [72, 73]. NIPPV може мати важливі фізіологічні переваги над носовим CPAP [72]. Існує значна неоднорідність в методах, використовуваних для проведення NIPPV. Тим не менш, три невеликих дослідження синхронізованого NIPPV проти CPAP після екстубації припускають, що NIPPV скорочує потребу в повторній інтубації [72, 81] і може бути більш ефективним, ніж носовий

CPAP у лікуванні апное, не впливаючи на довгострокові результати [72]. NIPPV була також використана в якості основного способу забезпечення респіраторної підтримки з деякими доказами поліпшення дихальних результатів [82, 83]. Синхронізація носової вентиляції з власними дихальними зусиллями дитини, здається, не впливає на її ефективність [84]. Велике міжнародне багатоцентрове рандомізоване дослідження NIPPV для вивчення важливих наслідків БЛД, охоплює 1009 немовлят із вкрай низькою масою тіла при народженні, не показало різниці між немовлятами, рандомізованими на NIPPV, порівняно з CPAP [84].

Високо проточні носові канюлі також були використані в якості реальної альтернативи CPAP у недоношених немовлят у деяких центрах, незважаючи на відсутність доказів ефективності та безпеки у високоякісних рандомізованих контрольованих дослідженнях [85-87]. Зазвичай використовується потік 2-4 л/хв. зволоженої газової суміші у дітей <1 кг і 4-6 л/хв у немовлят з більшою вагою у якості альтернативи CPAP. Високо проточні носові канюлі при швидкості потоку > 2 л/хв. генерують рівень позитивного тиску в кінці видиху (PEEP), який не піддається кількісній оцінці; тому цей метод неінвазивної респіраторної підтримки повинен бути належним чином оцінений в порівнянні з CPAP для отримання чітких рекомендацій [87].

#### Рекомендації

**(1) CPAP повинен бути стартовою терапією з народження у всіх немовлят з небезпекою РДС, зокрема народжених у терміні вагітності <30 тижнів, які не потребують ШВЛ, поки їх стан не може бути оцінений (A).**

**(2) Система проведення CPAP не має великого значення, проте, краще застосовувати двосторонні назальні короткі канюлі або маску із початковим тиском, принаймні 6 см H<sub>2</sub>O (A). Рівні CPAP можуть бути індивідуальними залежно від клінічного стану, оксигенації і перфузії (D).**

**(3) CPAP з раннім призначенням сурфактанту слід розглядати як оптимальне лікування для немовлят з РДС (A).**

**(4) Дослідження NIPPV можна розглядати для зниження ризику невдалої екстубації у дітей без ефекту CPAP, однак це може не давати будь-яких значних довгострокових переваг (A).**

#### Стратегії ШВЛ

Метою ШВЛ є забезпечення прийняттого рівня газів крові з мінімальним ризиком пошкодження легень, гемодинамічних порушень та інших побічних ефектів, таких як гіпокап-

нія, що може викликати неврологічні порушення. Хоча ШВЛ є шкідливою для легень, вона необхідна значному числу недоношених дітей з РДС, які не відповідають на СРАР. ШВЛ може проводитися звичайним способом вентиляції з переміжним позитивним тиском (IPPV) або способом високочастотної коливальної вентиляції (HFOV). Сучасні апарати з програмним забезпеченням і датчиками швидкості потоку дають можливість включити синхронізацію і контроль дихального об'єму. Техніка проведення ШВЛ є більш важливою, ніж режим вентиляції, HFOV та IPPV показують рівну ефективність, так що варто використовувати метод, який є найбільш успішним для вашого відділення [88]. HFOV може бути корисною в якості невідкладної терапії у дітей з тяжкою дихальною недостатністю, ніж IPPV, з огляду скорочення втрат повітря, але збільшує імовірність виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів [89].

Метою ШВЛ є стабілізація легень після досягнення оптимального об'єму легень з адекватним РЕЕР або безперервного розтягувального тиску на HFOV для підтримання легень у розправленому вигляді протягом усього дихального циклу. Всі види ШВЛ можуть викликати пошкодження легень. Ушкодження легені в короткостроковій перспективі може призвести до витоку повітря, такого як пневмоторакс або інтерстиціальна емфізема легень і в довгостроковій перспективі може призвести до БЛД. Щоб знайти оптимальний РЕЕР на традиційній вентиляції, кожен значну додаткову зміну РЕЕР слід оцінювати, аналізуючи відповіді в  $FiO_2$  і рівні  $CO_2$  і спостерігаючи легеневу механіку. Оптимальний безперервний розтягувальний тиск при HFOV є близько на 1-2 см  $H_2O$  вище тиску закриття, визначеного погіршенням оксигенації під час ступеневого зниження тиску в дихальних шляхах [90]. Надмірне розтягування слід запідозрити, якщо стан дитини погіршується на ШВЛ після введення сурфактанту або в будь-який час, коли збільшення середнього тиску в дихальних шляхах супроводжується збільшенням потреби в кисні. Гіпокапнії завжди слід уникати, тому що це пов'язано з підвищеним ризиком БЛД і перивентрикулярної лейкомаляції [91, 92]. Стратегія забезпечення синхронізації з бажаним дихальним об'ємом виявляється кращою для запобігання смертності та БЛД при штучній вентиляції легень новонароджених [93, 94]. Початковий дихальний об'єм 4-5 мл/кг повинен коректуватися відповідно до вимірювання рівню  $PaCO_2$  і власного дихання дитини. Необхідний дихальний об'єм буде збільшуватися з просуванням післяпологового віку, особливо у дітей із край низькою масою тіла при народженні [95].

При досягненні задовільного газообміну і спонтанних дихальних рухів ШВЛ повинна припинятися негайно. Діти з РДС повинні бути агресивно відключені від ШВЛ шляхом екстубації та переводу на СРАР за умови, що це є клінічно безпечним, і вони мають прийнятні рівні газів крові [96]. Екстубація може бути успішною від 6 до 7 см  $H_2O$  середнього тиску в дихальних шляхах на звичайних режимах і від 8 до 9 см  $H_2O$  безперервного розтягувального тиску на HFOV, навіть у самих незрілих немовлят. Використання у дуже недоношених дітей стабільно низькошвидкісної ШВЛ протягом більш тривалих термінів не покращує шанси успішної екстубації [97]. Синхронізована вентиляція з бажаним дихальним об'ємом і підтримка тиску дозволяє уникати пікового тиску на вдиху автоматично після сурфактант-терапії і запобігає гіпокапнії й пошкодженням легень, скорочуючи тривалість ШВЛ [98].

Існують чіткі зв'язки між ШВЛ через інтубаційну трубку і подальшим розвитком БЛД і наслідків щодо неврологічного розвитку [99]. Деякі стратегії були розроблені спеціально, щоб поліпшити успіх неінвазивної вентиляції і скоротити тривалість ШВЛ, включаючи кофеїн-терапію, допустиму гіперкапнію і використання постнатальних стероїдів.

### Кофеїн-терапія

Метилксантини використовувалися протягом тривалого часу для лікування апное недоношених і сприяння успішній екстубації після ШВЛ. Дослідження «Кофеїн для апное недоношених» (CAP) розглядало питання про довгострокові наслідки кофеїн-терапії у новонароджених шляхом рандомізації 2006 дітей з масою тіла <1250 г при народженні для отримання кофеїну або плацебо протягом перших 10 днів життя, аж поки лікарем не було визначено, що терапія більше не потрібна. Немовлята з призначенням кофеїну відлучалися від вентиляції на тиждень раніше, ніж у групі плацебо, з відповідним значним скороченням БЛД [100]. Подальше спостереження протягом 18 місяців також показало поліпшення результатів для групи кофеїну, з пониженням комбінованого показника загальної смертності або неврологічної інвалідності і зниження частоти церебрального паралічу і когнітивної затримки [101]. За 5 років відмінності вже не були значними, але обнадіює те, що не з'явилося ніякого довгострокового шкідливого впливу на розвиток [102]. У дітей, які були на ШВЛ і почали отримувати кофеїн якомога раніше, простежено отримання максимальної користі [103]. Кофеїн повинен стати частиною щоденного догляду для глибоко недоношених дітей з РДС для полегшення екстубації і зменшення БЛД [104].



### Дозволена гіперкапнія

Незважаючи на те, що чіткі докази довгострокової вигоди досі відсутні [105], максимально прийнятне підвищення рівня  $\text{PaCO}_2$  може сприяти зниженню часу на ШВЛ і в даний час є загальноприйнятою практикою [106]. Впровадження протоколу відключення від ШВЛ, що дозволяє прийнятна ступінь гіперкапнії, дозволяє провести більш ранню екстубацію, що сприятиме загальному скороченню тривалості ШВЛ [107]. Припустимий рівень рН до 7,22 протягом перших 5 днів і до 7,20 після цього був використаний у даному протоколі і є широко поширеним.

### Післяпологові стероїди

Лікування БЛД є поза компетенцією даної установи, проте, у деяких дітей з РДС, які потребують інтубації, може розвинутися пошкодження легень та запалення і вони стають залежними від ШВЛ. Дексаметазон є ефективним при полегшенні екстубації та для зниження БЛД, але пов'язаний зі значними довгостроковими побічними ефектами, включаючи підвищений ризик церебрального паралічу, при використанні під час першого тижня життя [108, 109]. Чим більший ризик БЛД, то більша ймовірність того, що користь від стероїдів переважає ризику [110]. Дуже ранній початок лікування стероїдами і лікування високими дозами не може бути рекомендовано. Рекомендації 2010 року Американської академії педіатрії полягають в тому, що низькі дози дексаметазону ( $<0,2$  мг/кг на день) слід розглядати в дітей, які залишаються залежними від штучної вентиляції легень після 1-2 тижневого віку [111]. Існує також доказ із серії випадків, що значно нижчі дози дексаметазону (0,05 мг/кг / день) можуть бути ефективним засобом полегшення екстубації [112, 113]. Гідрокортизон також використовується в деяких центрах для полегшення екстубації, і, як це стверджується, має менший ризик несприятливого впливу [114].

### Рекомендації

**(1) ШВЛ повинна використовуватися для підтримки немовлят, коли інші методи респіраторної підтримки не мають успіху (В). Тривалість ШВЛ має бути зведена до мінімуму, щоб зменшити шкідливий вплив на легені (В).**

**(2) Заданий об'єм переміжної вентиляції повинен бути використаний, тому що це скорочує тривалість вентиляції й знижує БЛД (А).**

**(3) HFOV може використовуватися в якості невідкладної терапії (В).**

**(4) Після відлучення від ШВЛ доцільно досягати помірного ступеня гіперкапнії, за умови підтримання рН вище 7,22 (В).**

**(5) Уникати гіпокапнії як причини підвищення ризику розвитку БЛД і перивентрикулярної лейкомаляції (В).**

**(6) Кофеїн повинен використовуватися в дітей з апное і щоб полегшити відлучення від ШВЛ (А). Кофеїн також слід брати до уваги для немовлят з високим ризиком потреби ШВЛ, таких, які мають масу тіла  $<1250$  г при народженні та які отримують неінвазивну респіраторну підтримку (В).**

**(7) Короткі зменшені курси низьких або дуже низьких доз дексаметазону слід розглядати для полегшення екстубації дітей, які залишаються на ШВЛ довше 1-2 тижнів (А).**

### Профілактичне лікування сепсису

Вроджені пневмонії можуть імітувати РДС, найпоширенішим збудником є стрептокок групи В, хоча кишкова паличка та інші мікроорганізми також можуть викликати їх. З цієї причини хорошою практикою є перевірка всіх дітей з РДС шляхом посіву культур крові, а також пошук інших симптомів сепсису, таких як нейтропенія або підвищений рівень С-реактивного білка. Починати антибактеріальну терапію треба ще при очікуванні результатів. Цей підхід рутинної терапії антибіотиками є спірним, оскільки немає жодних доказів на підтримку його і тривале емпіричне лікування антибіотиками у недоношених немовлят пов'язане з несприятливими наслідками, у тому числі, НЕК [115, 116]. У жінок, які, як відомо, були вражені стрептококом групи В, ризик раннього сепсису може бути зменшений шляхом профілактичного введення антибіотиків під час пологів, хоча існують побоювання відносно високого ризику систематичної помилки в опублікованих дослідженнях і ніякого впливу на смертність ще не було показано [117]. У даний час вважається розумним не використовувати антибіотики рутинно у недоношених дітей з низьким ризиком РДС, наприклад, після планового кесаревого розтину. Для тих, хто почав прийом антибіотиків, повинен використовуватися найкоротший можливий курс під час пошуку доказів відсутності сепсису [116, 118]. Рутинна протигрибкова профілактика флуконазолом або ністатином також була рекомендована в останні роки для зниження ризику інвазивних грибкових інфекцій у немовлят з вагою  $<1000$  г при народженні, хоча частота цього ускладнення в більшості центрів є досить низькою [119, 120].

### Рекомендації

**(1) Антибіотики часто дають дітям з РДС**

ще до виключення сепсису, але застосування повинне засновуватися на місцевих аналізах, щоб звузити спектр і мінімізувати непотрібний вплив. Загальна схема включає пеніцилін або ампіцилін у комбінації з аміноглікозидами (D). Антибіотики слід припинити якомога швидше, як тільки діагноз сепсису виключається (C).

(2) У відділеннях з високим рівнем інвазивних грибкових інфекцій проведення профілактики флуконазолом рекомендується у дітей з вагою <1000 г при народженні або <27 тижнів вагітності, починаючи з 1-го дня життя в дозі 3 мг/кг два рази на тиждень протягом 6 тижнів (A).

### Підтримуюча терапія

Для немовлят з РДС, щоб отримати найкращий результат, дуже важливо організувати оптимальну підтримуючу терапію, у тому числі, підтримку нормальної температури тіла, належне поповнення рідиною, адекватну харчову підтримку, і підтримку циркуляції для адекватного рівня кров'яного тиску й перфузії тканин.

Температура, рідина і лікувальне харчування. Джерела променевого тепла можуть бути використані для первинної стабілізації в пологовій залі та відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Проте, у порівнянні з інкубаторами, відбувається збільшення непомітної втрати води, навіть якщо використовується теплозахисний екран, тому тривалість їх використання повинна бути зведена до мінімуму [121]. У недоношених дітей в інкубаторах використання сервоконтрольованої температури шкіри на рівні 36,5°C зменшує смертність новонароджених [122]. Недоношені діти повинні знаходитися в інкубаторах з високою відносною вологістю (60-80%), щоб зменшити невраховані втрати води, хоча є мало даних клінічних випробувань і значні відмінності у практиці в різних місцях [123]. Все частіше в даний час використовуються в якості засобу підтримки температури з максимізацією досвіду з'єднання матері й дитини, навіть у немовлят на ШВЛ, контакт «шкіра-дошкіри» і метод «кенгуру» [124, 125].

У неонатальній допомозі підтримання водного балансу є важливим, але не визначальним на перебіг РДС. Більшість протоколів включають дозоване споживання рідини з поступовим збільшенням об'ємів протягом перших кількох днів, доповнені індивідуальним лікуванням, обчисленням балансу рідини, зміни маси тіла і сироваткового рівня електролітів. Помірне обмеження споживання рідини збільшує ранню втрату ваги, але має позитивний ефект з точки зору зниження термінів стійкої відкритої артеріальної протоки (PDA) і НЕК [126]. Немає ніяких доказів на підтримку використання ді-

уретиків при РДС [127]. Втрата ваги після народження є очікуваною протягом перших кількох днів, але може контролюватися раннім початком ентерального харчування.

Інтенсивне харчування має бути розпочато з народження, тому що, як відомо тепер, це зменшує втрату ваги після народження і зводить до мінімуму постнатальні порушення фізичного розвитку. Спочатку об'єми ентерального харчування будуть обмеженими, тому поживні речовини повинні даватися у вигляді парентерального харчування для забезпечення достатньої кількості енергії та амінокислот, сприяння постнатального росту та розвитку шляхом збільшення синтезу білка і збереження азотистого балансу [128-131]. Якомога раніше повинно бути забезпечене мінімальне ентеральне або «трофічне» годування, з використанням 10-20 мл/кг/день грудного молока, для підвищення дозрівання і функціонування шлунково-кишкового тракту. Кохрейнівські обзори не показують збільшення ризику НЕК у зв'язку з «трофічним» годуванням, раннім початком годування або більш швидким застосуванням ентерального харчування [132-134]. Якщо власне молоко матері недоступне, то донорське грудне молоко може бути краще для початку прийому їжі, ніж суміш, оскільки воно зменшує ризик НЕК [135].

### Рекомендації

(1) Температура тіла повинна підтримуватися на рівні 36,5-37,5° C протягом усього часу (C).

(2) Більшості дітей повинні починатися внутрішньовенні вливання з 70-80 мл/кг/день, поки вони знаходяться у зволоженому інкубаторі, хоча деяким дуже незрілим немовлятам може знадобитися більше (D).

(3) Рідини повинні пристосовуватися індивідуально у залежності від сироваткового рівню натрію і втрати ваги (D).

(4) Споживання натрію має бути обмежене протягом перших кількох днів життя та ініціюватися після початку діурезу з ретельним контролем балансу рідини і рівнів електролітів (B).

(5) Парентеральне харчування має бути розпочато з першого дня, щоб уникнути обмеження росту і швидко збільшуватися до 3,5 г/кг/день білка і 3,0 г/кг/день ліпідів залежно від переносимості (C).

(6) Мінімальне ентеральне харчування також має бути розпочато з першого дня (B).

### Лікування кров'яного тиску, перфузії та відкритої артеріальної протоки

Низький системний кровотік і лікування гіпотензії є важливими передумовами поганих віддалених результатів [136, 137]. У недоноше-

них новонароджених кров'яний тиск і системний кровообіг не є тісно пов'язаними, особливо в період трансформації системи кровообігу в перші 3 дні життя [138, 139]. Вимірювання церебрального кровотоку є аналогічними в порівнянні гіпотензії з нормальним артеріальним тиском у новонароджених із вкрай низькою масою тіла при народженні [140]. Відсутні дані для визначення нормальних допустимих значень артеріального тиску, яким би він повинен бути, але багато клініцистів приймає в якості керівництва спрямовані на підтримку середнього артеріального тиску вище гестаційного віку у тижнях [141]. Існує напрям для більш точної оцінки системного кровотоку, використовуючи комбінацію клінічного обстеження та функціональної ехокардіографії, щоб визначити, чи впливає знижений тиск на тканинну перфузію і тим самим допомогти визначити, чи необхідне лікування гіпотонії [137, 138, 141]. Низький системний кровоток і гіпотензія під час РДС можуть бути пов'язані з гіповолемією, великим шунтуванням зліва-направо або передсердними шунтами, або дисфункцією міокарда. Знаючи причини, можна вказати найбільш адекватне лікування. Рання гіповолемія може бути мінімізована шляхом відстроченого пережигу пуповини. Практика сольових болюсів була поставлена під сумнів, тому що болюсне введення швидко розподіляється по позасудинному простору і може збільшити набряк легень [142]. Розширення об'єму за допомогою 10-20 мл/кг фізіологічного розчину (переважно перед колоїдами), можна застосовувати при гіповолемії, що була підтверджена за допомогою ехокардіографії або якщо причина чітко не встановлена [143, 144]. Допамін є більш ефективним, ніж добутамін для лікування гіпотонії у недоношених дітей з точки зору короткострокового результату [145], хоча добутамін може бути більш раціональним вибором в умовах дисфункції міокарда і низького системного кровотоку. Гідрокортизон також може використовуватися для лікування гіпотензії, якщо після звичайної терапії немає ефекту [146]. Додаткові дослідження плануються визначити порогові значення для втручання в неонатальну гіпотензію і з'ясувати, як лікування гіпотонії впливає на віддалені результати [147]. Мілрінон не відображає поліпшення перфузії в цій групі [148]. Лікарські засоби, що використовуються для підтримки кров'яного тиску у новонароджених, показані в таблиці 3.

Підтримання адекватної концентрації циркулюючого гемоглобіну (Hb) є також важливим. Відстрочка пережигу пуповини поліпшить ранні показники гематокриту. Нормативні значення всіх гематологічних показників, розраховані з великих баз даних, були нещодавно опубліковані [149]. До-

слідження PINT показало, що досягнута концентрація гемоглобіну 1-2 г/дл у новонароджених із вкрай низькою масою тіла при народженні дає в результаті меншу потребу в переливанні крові і ніякої різниці в короткострокових результатах [150]. Тим не менш, довгострокові відмінності у когнітивних результатах призвели до заклопотаності з приводу обмежувальних протоколів щодо гемоглобіну і додаткові дослідження є необхідними [151, 152].

PDA (відкрита артеріальна протока) може викликати клінічні проблеми у глибоко недоношених дітей з РДС. У даний час немає переконливих доказів, щоб дати значущі рекомендації, коли потрібно лікування PDA, але слід розглядати інгібітори циклооксигенази (індометацин або ібупрофен) в умовах поганої перфузії, великого шунтування зліва-направо і для дитини, відлучення якої від дихальної підтримки є проблематичним. Профілактичне застосування індометацину знижує PDA та внутрішньошлуночкові крововиливи, але немає ніякої різниці в довгострокових результатах [153]. Ефективність індометацину та ібупрофену еквівалентна, хоча ібупрофен може мати менше побічних ефектів [154]. Оральне застосування ібупрофену також є ефективним для замикання PDA [155]. Існує виявлений зв'язок між хірургічною перев'язкою і підвищеним ризиком довгострокових побічних ефектів, однак, не ясно, чи є це прямим результатом операції або в результаті ускладнень, понесених в очікуванні її [156].

#### Рекомендації

**(1) Лікування артеріальної гіпотензії рекомендується, коли це підтверджується свідченнями недостатньої перфузії тканин (С).**

**(2) Концентрація Hb повинна підтримуватися в межах норми (D). Запропонований поріг Hb для немовлят на респіраторній підтримці становить 12 г/дл на першому тижні, 11 г/дл до 2-тижневого віку і 9 г/дл після 2-тижневого віку.**

**(3) Якщо приймається рішення про терапевтичне закриття PDA - індометацин та ібупрофен показують рівну міру ефективності, хоча менше даних за виникнення тимчасової ниркової недостатності або НЕК з ібупрофеном (A).**

#### Подальші міркування

Хоча РДС - це насамперед хвороба недоношених дітей, вона може зустрітися і в тих, хто народився близько до терміну чи в строк. РДС слід розглядати як диференціальний діагноз у будь-якої дитини з раннім респіраторним дистресом, і сурфактант-терапія повинна розглядатися як частина лікування [157]. У рідкісних випадках діти з РДС можуть страждати від генетичних захворювань, таких як дефіцит сурфактанта білка-В або АВСА3, які є важкими для лікування і виходять за

Таблиця 3

**Препарати, що застосовуються для лікування гіпотензії  
у недоношених дітей**

Препарат	Доза	Коментар	Рівень доказовості
0,9% фізрозчин	10 мл/кг	при гіповолемії підтверджена ефективність	D
Допамін	2 - 10 мкг/кг/хв	зазвичай препарат першої лінії	B
Добутамін	2 - 20 г/кг/хв	може бути кращим вибором, якщо	D
Адреналін	0,01 - 0,05 г/кг/хв	підозрюється дисфункція міокарда	D
Гідрокортизон	1 мг/кг кожні 8 годин	як правило, третя лінія терапії при рефратерній гіпотензії	

рамки цього керівництва [158].

Сурфактант також іноді призначають в ситуаціях, відмінних від РДС. У недоношених немовлят з РДС іноді розвивається масивна легенева кровотеча, особливо за умов великого PDA. Додаткове введення сурфактанту, здається, поліпшує оксигенацію, хоча немає якісних рандомізованих досліджень на підтримку цього [159]. Сурфактант також, можливо, покращує оксигенацію у немовлят з вродженою пневмонією, хоча відповідь на нього уповільнена, більші дози можуть бути необхідні, але немає належно виконаних рандомізованих контрольованих досліджень для цієї вказівки [160, 161]. Сурфактант-терапія також вводиться на пізній стадії захворювання дихальних шляхів у немовлят з виникненням БЛД, після чого відбувалося негайне поліпшення оксигенації, але ефект не був стійким [162].

На відміну від доношених дітей, кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень інгаляцій оксиду азоту у недоношених дітей з РДС, гіпоксичною дихальною недостатністю або БЛД, яка рано розвинулась, не змогли продемонструвати очевидні переваги з точки зору виживання або зменшення БЛД [163, 164]. Допоки подальших досліджень не проведено, інгаляційний оксид азоту не може бути рекомендований для профілактики БЛД у недоношених дітей.

#### Рекомендації

**(1) Плановий кесарів розтин у випадках вагітностей з низьким ризиком не повинен проводитися на терміні вагітності менше 39 тижнів (B).**

**(2) Інгаляційна терапія оксидом азоту не показує користі в лікуванні недоношених дітей із**

**РДС (A).**

**(3) Терапія сурфактантом може бути використана для негайного поліпшення оксигенації при виникненні легеневої кровотечі, але не може показати ніякої довгострокової користі (C).**

**(4) Замісне лікування сурфактантом, якщо розвивається БЛД, призводить до лише короткострокової вигоди і не може бути рекомендоване (C).**

#### Висновок

У наявних рекомендаціях докладно обговорені питання ведення вагітності, стабілізації у пологовій залі, респіраторної підтримки і сурфактанта, і підтримуючої терапії, що підсумовано в таблиці 4. Ці рекомендації базуються на фактичних даних клінічних випробувань, систематичних оглядів і досвіду на кінець 2012 року. Вони повинні бути оновлені через 3 роки, тобто у 2016 році.

#### Заява про розкриття можливого конфлікту інтересів

Європейська група експертів була скликана під егідою Європейської асоціації перинатальної медицини для оновлення науково обґрунтованих рекомендацій з лікування РДС. Рекомендації були підготовлені з використанням науково обґрунтованих методів, як показано в таблиці 1. Генрі Холлдей і Крістіан Шпеер є консультантами для Chiesi Farmaceutici, Парма, виробника провідного натурального препарату сурфактанта, який використовується для лікування РДС і препарату кофеїну для лікування апное недоношених. Ола Саугстад і Вірджіліо Карнеллі є членами Консультативної ради Chiesi Farmaceutici. Генрі Холлдей і Крістіан Шпеер є спільними головними редакторами по неонатології.

Таблиця 4

## Резюме рекомендацій

<p><b>Ведення вагітності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Недоношені діти із ризиком РДС повинні народжуватися в центрах, де є доступ до належного догляду, у тому числі, ШВЛ</li> <li>- Якщо це можливо, народження має бути відкладено, щоб отримати максимальну користь від пренатальної терапії кортикостероїдами</li> </ul>
<p><b>Стабілізація у пологовій залі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Намагатися затримати пережимання пуповини при народженні не менше ніж на 60 сек.</li> <li>- Стабілізувати дитину в поліетиленовому мішку під джерелом променевого тепла, щоб запобігти втраті тепла</li> <li>- Проводити стабілізацію обережно, уникаючи надміру дихального об'єму та експозиції 100% кисню, використовувати пульсоксиметрію в якості керівництва за наявності адекватної відповіді частоти серцевих скорочень</li> <li>- Для дуже недоношених дітей розглядати інтубацію у пологовій залі для профілактичного введення сурфактанта, якщо допологові стероїди не отримувалися; для більшості дітей CPAP слід починати рано</li> </ul>
<p><b>Дихальна підтримка і сурфактант</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Природний сурфактант повинен використовуватися і призначатися якомога раніше в процесі лікування РДС</li> <li>- Повторні дози сурфактанту можуть знадобитися, якщо є поточні дані щодо РДС</li> <li>- Більш зрілі діти часто можуть бути екстубовані для проведення CPAP або NIPPV відразу після введення сурфактанту та необхідний ретельний нагляд за індивідуальною переносимістю дитини і рішення у конкретному випадку</li> <li>- Для тих, хто потребує ШВЛ, метою є вентиляція протягом максимально можливо короткого часу, не допускаючи гіпероксії, гіпокапнії та об'ємної травми</li> <li>- Кофеїн-терапію слід використовувати, щоб мінімізувати необхідність і тривалість штучної вентиляції легенів</li> <li>- Немовлята повинні переводитися за можливості на CPAP або NIPPV, які мають більші переваги, порівняно із штучною вентиляцією легенів.</li> </ul>
<p><b>Підтримуюча терапія</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Антибіотики слід починати, поки можливість сепсису не буде виключена, або якщо ризик зараження низький, наприклад, після планового кесаревого розтину</li> <li>- Підтримувати температуру тіла в межах норми</li> <li>- Потрібен ретельний баланс рідини з ранньою агресивною живильною підтримкою, з використанням парентерального харчування, у той час як ентеральне годування налаштовується</li> <li>- Артеріальний тиск повинен контролюватися регулярно, з метою підтримки нормальної тканинної перфузії, за необхідності використовувати інотропи</li> <li>- Слід враховувати, чи є показання до фармакологічного закриття артеріальної протоки</li> </ul>
<p><b>Подальші міркування</b></p> <p>Хоча РДС - це насамперед хвороба недоношених дітей, вона може зустрітися і в тих, хто народився близько до терміну чи в строк. РДС слід розглядати як диференціальний діагноз у будь-якої дитини з раннім респіраторним дистресом, і сурфактант-терапія повинна розглядатися як частина лікування [157]. У рідкісних випадках діти з РДС можуть страждати від генетичних захворювань, таких як дефіцит сурфактанта білка-B або ABCA3, які є важкими для лікування і виходять за рамки цього керівництва [158].</p> <p>Сурфактант також іноді призначають в ситуаціях, відмінних від РДС. У недоношених немовлят з РДС іноді розвивається масивна легенева кровотеча, особливо за умов великого PDA. Додаткове введення сурфактанту, здається, поліпшує оксигенацію, хоча немає якісних рандомізованих досліджень на підтримку цього [159]. Сурфактант також, можливо, покращує оксигенацію у немовлят з вродженою пневмонією, хоча відповідь на нього уповільнена, більші дози можуть бути необхідні, але немає належно виконаних рандомізованих контрольованих досліджень для цієї вказівки [160, 161]. Сурфактант-терапія також вводиться на пізній стадії захворювання дихальних шляхів у немовлят з виникненням БЛД, після чого відбувалося негайне поліпшення оксигенації, але ефект не був стійким [162].</p> <p>На відміну від доношених дітей, кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень інгаляцій оксиду азоту у недоношених дітей з РДС, гіпоксичною дихальною недостатністю або БЛД, яка рано розвинулась, не змогли продемонструвати очевидні переваги з точки зору виживання або зменшення БЛД [163, 164]. Допоки подальших досліджень не проведено, інгаляційний оксид азоту не може бути рекомендований для профілактики БЛД у недоношених дітей.</p>