

УДК: 616.24-008.4-085.23-053.31
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14

**Т. К. Знаменська, Д. О. Добрянський,
О. В. Воробйова**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна),
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)

ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО
ДИСТРЕС-СИНДРОМУ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ
ЕКЗОГЕННИМ СУРФАКТАНТОМ
(ПОРАКТАНТОМ АЛЬФА):
КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Резюме. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) – це гостре захворювання легень, яке виникає переважно в недоношених новонароджених внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту і незрілості дихальної системи. Його симптоми з'являються невдовзі після народження, а клінічний перебіг за відсутності лікування супроводжується погіршенням стану протягом перших 2 днів життя.

Незважаючи на удосконалення і підвищення ефективності профілактики і лікування РДС, це захворювання залишається важливою причиною смерті новонароджених. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя.

За даними офіційної статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, насамперед ВШК, помирає основна частка пацієнтів у сучасних вітчизняних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Клінічні рекомендації містять розділи, присвячені етіології, патогенезу, клініці, антенатальній профілактиці РДС з рекомендаціями щодо стабілізації стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні далі, у відділенні інтенсивної терапії. Окремо розглядаються питання метаболізму сурфактанту, значення вибору препаратів і правильної дози сурфактанту, практичні рекомендації з його використання, показань, підготовки до застосування і технік введення з урахуванням міжнародної доказової бази даних ефективності і переваг препарату екзогенного сурфактанту (порактанта альфа).

Клінічні рекомендації розроблені для лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та лікарів-інтернів з метою покращення якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з ризиком виникнення або наявним РДС; оптимізації методик медичного супроводу таких дітей; зниження захворюваності, зменшення частоти ускладнень і смертності передчасно народжених дітей з РДС.

Ключові слова: респіраторний дистрес-синдром, профілактика, діагностика, лікування, сурфактант, недоношені новонароджені.

Вступ

Респіраторний дистрес-синдром (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 2 днів життя. Історична назва цього захворювання – «хвороба гіалінових мембран».

Незважаючи на удосконалення і підвищення ефективності профілактики і лікування РДС, це захворювання залишається важливою причиною смерті новонароджених. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10 %, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя.

Тяжкий перебіг РДС (тяжкі дихальні розлади, 3-4 рентгенологічні стадії захворювання, потреба неодноразового введення сурфактанту, ШВЛ тощо) визначає істотно вищий ризик виникнення таких ускладнень, як внутрішньошлункові крововилив, відкриття артеріальної протоки, легенева кровотеча, бронхолегенева дисплазія, пневмоторакс тощо).

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) переважно виникає у недоношених новонароджених. Це захворювання діагностується приблизно у 15 % усіх дітей з малою масою при народженні. Захворюваність зростає зі зменшенням гестаційного віку. РДС може траплятися також і у доношених дітей, які страждали внутрішньоутробно або під час пологів, або народились шляхом елективного кесарського розтину до досягнення 39 тиж вагітності. Захворювання частіше виникає у хлопчиків. Використання сучасних методів профілактики і лікування цього захворювання у розвинених країнах зменшили летальність до <10 %.

Частота виникнення РДС залежно від гестаційного віку:

- термін гестації 23-25 тиж - 91%;
- термін гестації 26-27 тиж - 88%;
- термін гестації 28-29 тиж - 74 %;
- термін гестації 30-31 тиж - 52%.

За даними офіційної статистики з акушерських стаціонарів частота РДС в Україні у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей. Від ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням, насамперед ВШК, помирає основна част-

ка пацієнтів у сучасних вітчизняних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Цілі та завдання методичних рекомендацій:

- Покращення якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з ризиком виникнення або прогресування РДС.
- Оптимізація методик медичного супроводу недоношених новонароджених з ризиком виникнення або прогресування РДС.
- Зниження частоти захворюваності, розвитку ускладнень і смертності недоношених новонароджених з ризиком виникнення або прогресування РДС.

Розділ 1.

Профілактика розвитку РДС. Патогенез.

Основна тактика

1.1. Антенатальна допомога

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 новонародженим з РДС (доказовість С1).

2. Один курс антенатальних кортикостероїдів слід пропонувати всім жінкам з підвищеним ризиком передчасних пологів, починаючи від моменту, коли дитина вважається потенційно життєздатною, до повних 34 тиж гестації (доказовість А1).

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 (доказовість А2).

4. Потреба застосування антенатальних стероїдів також може розглядатися у випадках кесарського розтину (КР) без пологової діяльності до 39 тиж гестації (доказовість В2). Проте, має існувати чітка медична причина для раннього КР, а елективні КР не слід робити, якщо термін гестації є меншим 39 тиж.

5. У випадках пізніх передчасних пологів необхідність призначення курсу антенатальних стероїдів також може розглядатися за умови, що відсутні ознаки хоріоамніоніту (доказовість С2). Однак, на сьогодні відсутні докази довгострокової безпеки такого втручання.

6. У жінок з клінічними симптомами передчасних пологів слід розглядати потребу вимірювання довжини шийки матки і визначення рівня фібрoneктину, щоби підтвердити діагноз передчасних пологів, запобігти непотрібній госпіталізації, а також застосуванню токолітичних препаратів і/або антенатальних стероїдів (доказовість В2).

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 (доказовість В1).

1.2. Рекомендації щодо стабілізації стану передчасно народженої дитини в пологовому приміщенні

Обов'язкові дії:

1. Залучати до складу реанімаційної бригади лікарів відділення інтенсивної терапії новонаро-

джених, а за відсутності такого відділення в установі, – неонатолога(ів) з навичками інтубації трахеї.

2. Передбачити необхідність використання набору обладнання для розширеної реанімаційної допомоги (Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і після реанімаційна допомога новонародженим в Україні» наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225).

3. За наявності самостійного дихання відтермінувати перетискання пуповини до 60 с після народження.

4. Забезпечити адекватний тепловий захист. Температура повітря в пологовому приміщенні (суміжній кімнаті, де надають допомогу дитині) має перевищувати 25°C. Щоби знизити ризик 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. Необхідно також уникати перегрівання передчасно народженої дитини під джерелом променевого тепла, використовуючи сервоконтроль температури тіла протягом перших 10 хв надання допомоги.

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

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

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

8. 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.

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

Бажані дії:

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

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

1) поява клінічних симптомів дихальних розладів в перші 6 год життя,

2) потреба призначати додатковий кисень, щоби підтримати рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO₂) > 90 % або PaO₂ > 50 мм рт. ст. (> 6,6 кПа);

3) рентгенографічні дані:

- дифузний сітчасто-зернистий рисунок (1 стадія),

- розтягнення проксимальних бронхів на тлі зниженої прозорості легеневих полів (видимі повітряні контури бронхіального дерева [«бронхо-

грама] 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).

1.4. Етіологія і патогенез РДС

Основною причиною виникнення РДС є дефіцит легеневого сурфактанту, що виникає внаслідок невідповідності між його споживанням і продукцією. Сурфактантна недостатність спричинюється, насамперед, незрілістю пневмоцитів II типу, що характерно для новонароджених дітей з гестаційним віком менше 34 тиж. Первинний дефіцит сурфактанту, однак, може бути пов'язаним не лише з передчасним народженням немовляти, але і з негативним впливом перинатальних чинників ризику, насамперед, перинатальної гіпоксії, що призводить до ацидозу, ішемії легень й ураження клітин, які продукують сурфактант. Синтез сурфактанту може порушуватись також внаслідок гіповолемії (гіпоперфузії легень) будь-якого походження. Сучасні дані свідчать, що певну роль у виникненні цього захворювання можуть відігравати генетичні фактори.

Чинниками ризику недостатньої продукції або інактивації сурфактанту незалежно від терміну гестації також є діабет або хоріоамніоніт у матері, народження без пологової діяльності (кесарський розтин), гіпотермія новонародженого, вдихання високих концентрацій кисню, механічне ушкодження легень під час первинної реанімації і в перші години надання допомоги (баро-, волком- або ателектотравма).

Недостатня кількість сурфактанту в легенях новонароджених не може забезпечити формування потрібної функціональної залишкової ємності легень (ФЗЄЛ), спричинює розвиток ателектазів, зменшення активної альвеолярної поверхні та податливості легень, що погіршує газообмін у легенях. Прогресуючому розвитку ателектазів також сприяють відносно висока податливість грудної клітки, а також загальна структурна незрілість легеневої тканини.

Розвиток захворювання супроводжується підвищенням проникності альвеолярних капілярів, вторинним ураженням сурфактантної системи і формуванням гіалінових мембран. Утворення гіалінових мембран, що відбувається внаслідок потрапляння білків на поверхню альвеол, є радше маркером, ніж суттєвою патологічною ознакою хвороби. Цей процес не є специфічним для РДС новонароджених і може супроводжувати розвиток пневмоній, гострого РДС, серцевої недостатності, ниркової недостатності, а також бути наслідком отруєнь токсичними газами тощо.

Розділ 2.

Метаболізм сурфактанту. Значення вибору правильної дози сурфактанту

Сурфактантна терапія відіграє важливу роль у наданні допомоги новонародженим з РДС. Розробка препаратів сурфактанту створила прорив в лікуванні передчасно народжених дітей з РДС, значно зменшивши неонатальну смертність на початку 80-років.

У чому ж полягає особливість сурфактанту і

чому він такий важливий з точки зору його метаболізму?

Сурфактант є унікальною фосфоліпідною речовиною, яка вкриває поверхню термінальних відділів дихальних шляхів, утримуючою стабільність альвеол шляхом зниження поверхневого натягу. Сурфактант продукується альвеолоцитами II типу [3]. Основу сурфактанту (90 %) становлять ліпіди (переважно дипальмітоїлфосфатидилхолін) та білки, серед яких найбільш важливі SP-B та SP-C, які відповідають за розподіл сурфактанту на поверхні альвеол. У передчасно народжених дітей з РДС продукується менша кількість сурфактанту з меншим вмістом дипальмітоїлфосфатидилхоліну, фосфатидилгліцеролу та сурфактантних білків, ніж у сурфактанті зрілих легень [2]. У легенях дітей, які померли від РДС, вміст сурфактанту становив 0-10 мг/кг, і він був інактивованим білками [1].

Таким чином, сурфактант недоношених новонароджених є «незрілим» за своїм складом і біофізичними властивостями, і він швидко інактивується під впливом численних чинників [2].

Слід зазначити, що процес метаболізму сурфактанту також досить складний та істотно впливає на відповідь дитини на терапію РДС. Сурфактант звичайно поглинається макрофагами і метаболізується або повертається у пневмоцити II типу для переробки і секреції нового сурфактанту. Відомо, що дитині з РДС потрібно декілька днів, щоби збільшити пул сурфактанту шляхом ендогенного синтезу і секреції, оскільки ці процеси відбуваються дуже повільно. Терапія сурфактантом дуже швидко збільшує його альвеолярний пул, оскільки екзогенний сурфактант не лише відразу зменшує поверхневий натяг в альвеолах і запобігає їх спаданню, але і використовується для синтезу ендогенного сурфактанту [4]. Саме тому так важливо своєчасно ввести адекватну дозу сурфактанту.

Особливе місце в метаболізмі сурфактанту посідає процес його інактивації. Наявність «світлого проміжку» до появи клінічних ознак РДС у деяких новонароджених дало можливість передбачити, що функція сурфактанту протягом короткого часу є достатньою для забезпечення прийняттого газообміну [5]. Але насправді функція сурфактанту стає недостатньою в результаті її пригнічення з наростанням дихальної недостатності. *In vitro* функцію сурфактанту порушують білки плазми, продукти ушкодження легень, вільні радикали, білірубін тощо [6].

Оскільки у клінічній практиці використовують відносно великі дози сурфактантів, які повільно метаболізуються, одноразового введення адекватної дози сурфактанту має бути достатньо для ефективного лікування РДС. Результати досліджень свідчать, що новонароджені діти, які потребують більше однієї дози сурфактанту або недостатньо реагують на його введення, мають ушкоджені легені, що призводить до інактивації сурфактанту і робить неможливою його ефективну ендогенну продукцію з використанням введеного екзогенного препарату [2].

Ступінь зрілості легень для конкретного гестаційного віку має велике значення. Чим менший ступінь зрілості легень, тим легше порушується функція ендогенного сурфактанту, і це пов'язано

з нижчим вмістом у ньому білків і фосфоліпідів.

Лікувальне введення сурфактанту (наявні клінічні симптоми РДС) найчастіше здійснюється вже за наявності патофізіологічних процесів у легенях (запалення, дефіцит сурфактанту, порушення перфузії, ателектази, просякання плазми у просвіт альвеол тощо), які впливають на ефективність сурфактантної терапії.

Проведені дослідження продемонстрували, що введення порактанту альфа в дозі 200 мг/кг значно подовжує період напіввиведення дипальмітоїлфосфати-дилхоліну (ДПФХ) [7]. Так, якщо застосовувати порактант альфа в дозі 100 мг/кг, період напіввиведення ДПФХ становить 15 годин, а у разі введення дози 200 мг/кг – 32 години. А це означає, що введення початкової дози 200 мг/кг дає можливість набагато швидше запустити шлях ендogenous синтезу сурфактанту і запобігти повторним введенням.

2.1. Препарати сурфактанту

Перелік сурфактантів, які наразі доступні в Європі, тваринного походження (які раніше називалися природними) є ефективнішими у зниженні частоти синдромів витоку повітря з легень і смертності, ніж старі синтетичні (безбілкові) препарати, що містять лише фосфоліпіди.

Новим, апробованим у клінічних умовах, синтетичним препаратом сурфактанту, який містить білок, став люцинантант. Його білковий компонент (синапультид) імітує дію сурфактантного протеїну В (SP-B). Він є ефективнішим за старі безбілкові синтетичні сурфактанти, не поступається сурфактантам тваринного походження, але не зареєстрований в Європі, знятий з реєстрації у США і на сьогодні не використовується у клінічній практиці. Ефективність і безпека нового синтетичного сурфактанту, що містить аналоги SP-B і SP-C, у даний час оцінюються в клінічних дослідженнях.

Порівняння сурфактантів тваринного походження довело відмінності у клінічній ефективності.

Слід зазначити, що згідно з міжнародною класифікацією лікарських засобів ВООЗ АТС/ДДД для легеневих сурфактантів тваринного походження визначеною міжнародною непатентованою назвою є Natural phospholipids – Природні фосфоліпіди, код R07AA02.

Розділ 3.

Рекомендації щодо застосування сурфактанту

Препарат Куросурф (порактант альфа) був зареєстрований в Європі у 1992 р. і вже понад 25 років широко використовується для лікування РДС у новонароджених по всьому світу. Це натуральний сурфактант, виділений з легень свині. На сьогоднішній день цей препарат сурфактанту містить найбільшу концентрацію фосфоліпідів в одиниці об'єму і може застосовуватися в дозі 200 мг/кг [9,10]. Саме можливість застосування порактанту альфа в початковій дозі 200 мг/кг надає значну перевагу Куросурфу з точки зору ефективності, а саме забезпечення менших летальності та частоти ускладнень, а також зменшення кількості повторних уведень.

3.1. Підготовка до застосування препарату Куросурф

Перед введенням флакон слід підігріти до кімнатної температури, після чого обережно перевер-

нути без струшування, щоб отримати гомогенну суспензію. Видаливши корок, набрати суспензію із флакона у стерильний шприц за допомогою стерильної голки діаметром щонайменше 20G. Невикористані залишки препарату не можна зберігати для подальшого застосування і вони підлягають утилізації [8].

Препарат має вводиться лише в умовах стаціонару лікарями, які мають навички і досвід інтубації трахеї, дихальної підтримки і реанімації недоношених новонароджених дітей [8].

Куросурф потрібно ввести якомога скоріше після визначення наявних показань. Однак, перед введенням сурфактанту потрібно обов'язково стабілізувати стан дитини (самостійне дихання або ШВЛ, прийнятна SpO₂ залежно від віку, ЧСС > 100/хв, стабільна гемодинаміка, температура тіла > 36,5° С).

Доза препарату - 200 мг/кг, 100 мг/кг – повторна доза.

3.2. Показання до введення сурфактанту, в тому числі препарату Куросурф, згідно з останніми міжнародними рекомендаціями [11]

1. Якщо термін гестації < 26 тижнів:

- Раннє СРАР

- Передбачити потребу введення сурфактанту в пологовому приміщенні після стабілізації стану дитини, якщо курс стероїдів був неповним, потрібна інтубація або швидко прогресують дихальні розлади

- Куросурф лікувально, якщо FiO₂>30 %

2. Якщо термін гестації ≥ 26 тижнів:

- Раннє СРАР

- Передбачити потребу введення сурфактанту в ПП після стабілізації стану дитини, якщо курс стероїдів був неповним (строк гестації менше 28 тиж), потрібна інтубація або швидко прогресують дихальні розлади.

- Куросурф лікувально, якщо FiO₂>40 %.

У недоношених немовлят, які отримують додатковий кисень, потрібно підтримувати сатурацію у межах 90-94%

Щоби досягнути цього, сигнали тривоги пульсоксиметра слід встановити на відмітках 89 і 95%.

3.3. Спосіб застосування і дози

За умови антенатального профілактичного призначення стероїдів і застосування неінвазивної дихальної підтримки відразу після народження сьогодні вже немає потреби вводити сурфактант профілактично більшості новонароджених. Сучасним стандартом застосування сурфактанту є раннє лікувальне призначення відповідних препаратів, однак розрізняють:

1. Ранню сурфактантну терапію – введення сурфактанту в перші 2 години життя (настійно рекомендується).

2. Пізню сурфактантну терапію – пізніше 2-х годин після народження.

Проте, в умовах, коли в Україні не всі заклади мають СРАР в пологових приміщеннях, не завжди вчасно проводиться антенатальна профілактика, у багатьох акушерських закладах сурфактант вводять в пологовому приміщенні після інтубації трахеї, надання реанімаційної допомоги і стабілізації стану дитини (найчастіше, протягом перших

15 хвилин після народження) або, якщо дитина не потребує інтубації, - через катетер (зонд) у трахею (метод LISA) [12]. Початкова доза препарату Куросурф становить 200 мг/кг (2,5 мл/кг). Повторні 2 лікувальні дози 100 мг/кг (1,25 мл/кг) за потреби можна ввести через 6-12 годин після першої (максимальна загальна доза 300-400 мг/кг).

3.4. Рання сурфактантна терапія препаратом Куросурф має ряд переваг, пов'язаних:

- з кращим розподілом сурфактанту в легенях, заповнених легеневою рідиною, яка поступово абсорбується;
- з відсутнім або нетривалим ефектом шкідливої дії штучної вентиляції легень, що спричинює некроз і десквамацію епітелію дихальних шляхів;
- з покращенням результатів лікування – зменшенням ризику смерті і частоти синдрому «витоку повітря» (пневмоторакс, інтерстиціальна емфізема), зокрема, в недоношених, які народилися з терміном гестації < 26 тиж;
- із зменшенням ризику виникнення помірних і важких форм РДС та неістотним зниженням частоти бронхолегеневої дисплазії, яку було діагностовано за кисневою залежністю на 28 добу життя.

Лікувальне застосування препарату Куросурф – після встановлення діагнозу РДС. Ця стратегія також зменшує ризик смерті, частоту синдромів витоку повітря, а також скорочує тривалість кисневої терапії і механічної вентиляції легень [12].

Рекомендована початкова доза 200 мг/кг (2,5 мл/кг), яку застосовують одразу, як тільки встановлений діагноз РДС. Повторні 2 дози 100 мг/кг (1,25 мл/кг) можуть бути застосовані з інтервалом 6-12 годин, якщо є подальше погіршення дихальної функції (максимальна загальна доза 300-400 мг/кг).

Несвоєчасне введення препарату Куросурф істотно підвищує ризик ушкодження легень. Цей ризик залежить від методів терапії, що використовуються, переважно, від застосування додаткового кисню і штучної вентиляції легень. Також він часто пов'язаний з необхідністю кількаразового введення препарату Куросурф, що зменшує ймовірність смерті дитини внаслідок дихальної недостатності.

Розділ 4.

Методи введення препарату Куросурф

- Через інтубаційну трубку (дитина перебуває на ШВЛ)
- INSURE методика INSURE (Інтубація-Сурфактант-Екстубація) – для немовлят, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (на CPAP або неінвазивній вентиляції).
- LISA, MIST – для немовлят, які перебувають на неінвазивній дихальній підтримці (на CPAP або неінвазивній вентиляції)

*LISA (less invasive surfactant administration) – без інтубації трахеї за допомогою тонкого катетера (шлункового зонда), уведеного безпосередньо у трахею (найчастіше за допомогою щипців Magill). Цей метод був розроблений у Німеччині та сьогодні широко використовується в Європі. Катетер (зонд) вводять у трахею дитини, яка перебуває на CPAP, за допомогою ларингоскопії та щипців Magill в оригінальному виконанні. Існують моди-

фікації цього метода без застосування цього інструмента. Важливо, що новонароджене немовля має перебувати на CPAP. Кінчик зонда (катетера) потрібно ввести безпосередньо у трахею 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).

*MIST («мінімально інвазивна» сурфактантна терапія) – метод 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 CPAP

- Аерозольно (за допомогою спеціального інгаляційного пристрою)
- Фарингеально (у глотку) до повного народження дитини.
- За допомогою ларингеальної маски.

4.1. Загальна тактика застосування препарату Куросурф:

Обов'язкові дії

• Для лікування РДС слід застосовувати сурфактанти тваринного походження.

• Раннє 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.

• 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.

• Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню препарату Куросурф після початкового призначення CPAP 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).

• Під час введення препарату Куросурф без ендотрахеальної трубки безпосередньо до трахеї («менш інвазивне» введення) дитина має перебувати на CPAP. 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. На відміну від стандартної техніки інстиляції, під час «менш інвазивного» введення сурфактанту ШВЛ не застосовується (дитина дихає самостійно).

• У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на CPAP, проте потребують введення сурфактанту, останній доцільно вводити, використовуючи методику INSURE. Як альтернатива INSURE також можуть використовуватись методики «менш інвазивного» введення (LISA/MIST), зокрема, і для

повторного введення сурфактанту.

- Якщо новонароджена дитина перебуває на ШВЛ, безпосередньо перед уведенням препарату Куросурф слід проводити корекцію відповідно показників вентиляції і клінічного стану дитини.

- Другу, а за потреби, і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення препарату Куросурф 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.

- Куросурф може використовуватись для лікування РДС, ускладненого природженою пневмонією.

- Куросурф може призначатись, щоб покращити оксигенацію після легеневої кровотечі.

- Куросурф потрібно вводити якомога скоріше після визначення наявних показань.

- До моменту введення препарату Куросурф 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. Дотримуючись умов стерильності:

1. Флакон повертають догори дном, уникаючи струшування, і через голку великого діаметру (мінімум 20G) обережно набирають препарат у шприц;

2. Визначають необхідну довжину ендотрахеального зонда (стерильний зонд діаметром 5-6 Fg уводять на всю довжину до стерильної ендотрахеальної трубки, розмір якої відповідає масі тіла дитини, після чого стерильними ножицями відрізають частину катетера, що виступає за межі кінчика трубки) [13];

3. Укорочений зонд приєднують до шприца з сурфактантом, заповнюють катетер емульсією і у разі потреби видаляють залишки препарату, залишаючи у шприці з катетером лише потрібну дозу сурфактанту.

4. Інтубують трахею.

5. Підтверджують прохідність і правильність положення кінчика ендотрахеальної трубки (ЕТТ) за допомогою аускультатії і спостереження за рухами грудної клітки, а також зауважують сантиметрову відмітку ЕТТ на рівні губ (у разі правильного місцезнаходження кінця трубки число навпроти мітки дорівнює 6 + маса тіла дитини в кілограмах, або відстань від перегородки носа над верхньою губою до козелка вуха +1см, або відстань від яремної виямки до мечовидного відростку +1см.

За вирішенням відповідального лікаря відсмоктують з ендотрахеальної трубки з дотриманням належних вимог.

4.3. Уведення препарату Куросурф за допомогою техніки INSURE

- Застосовувати назальний, назофарингеальний або ендотрахеальний (ЕТТ з подвійним просвітом або катетером Баллард) СРАР під час виконання процедури (мінімум 6 см H₂O).

- Інтубувати трахею, після чого швидко підтвердити правильність положення кінчика ЕТТ

(показники SpO₂ і ЧСС, аускультатія, рухи грудної клітки, сантиметрова відмітка ЕТТ на рівні губ тощо). Якщо використовується ЕТТ з подвійним просвітом або катетером Баллард, під час процедури може застосовуватись ендотрахеальний СРАР.

- За вирішенням відповідального лікаря за потреби санувати ендотрахеальну трубку з дотриманням належних вимог.

- Фіксувати голову по середній лінії, після чого ввести до ЕТТ зонд, заповнений сурфактантом і приєднаний до шприца.

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

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

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

4.4. «Менш інвазивна» техніка введення препарату Куросурф (LISA)

- Застосовувати назальний або назофарингеальний СРАР під час виконання процедури (мінімум 6 см H₂O).

- Катетеризувати периферичну вену і внутрішньовенно ввести кофеїну цитрат (20 мг/кг).

- Увести зонд у шлунок і здійснювати його декompresію (бажано безперервно).

- За допомогою прямої ларингоскопії ввести на потрібну глибину у трахею стерильний шлунковий зонд 5-6F, приєднати до нього шприц, заповнений належною кількістю сурфактанту, і ввести повну дозу сурфактанту у трахею за 1-5 хв; дитина під час введення сурфактанту має дихати самостійно, лежачи на спині; її положення не змінюють.

- Щоб контролювати потрапляння сурфактанту до трахеї, під час його введення потрібно безперервно (рекомендовано) або періодично (опція) аспірувати вміст шлунка. Якщо сурфактант з'являється у шлунковому вмісті, слід ввести зонд глибше.

- Якщо під час введення сурфактанту виникають апное і (або) брадикардія, процедуру потрібно припинити до стабілізації стану дитини. Якщо виникає апное з десатурацією нижче 60%, слід роз-

почати неінвазивну ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку або реанімаційну маску. У разі тривалого апное і (або) недостатніх самостійних дихальних зусиль припинити введення, інтубувати трахею і перевести дитину на ШВЛ.

- Після введення сурфактанту продовжити лікування зі створенням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP, 6-8 см H₂O і FiO₂, щоб підтримати SpO₂ ≥ 90%).

4.5. Техніка введення препарату Куросурф за умови попереднього лікування дитини за допомогою ШВЛ

А. Техніка інстиляції сурфактанту через зонд, уведений до ЕТТ

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини на спині. Від'єднати від ЕТТ дихальний контур і ввести до трубки вкорочений зонд, приєднаний до шприца і заповнений сурфактантом.

Упродовж 2-3 с обережно ввести всю розраховану дозу сурфактанту, після чого відразу видалити зонд і, зберігаючи його стерильність, вентилувати легені вручну реанімаційним мішком або Т-системою (частота 40-60/хв, 100% кисень) протягом 30-60 с.

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

Б. Техніка інстиляції сурфактанту через додатковий порт ЕТТ

1. Забезпечити горизонтальне положення дитини.

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

3. Коригувати параметри ШВЛ залежно від стану дитини

Додаткові заходи:

Під час введення препарату Куросурф необхідно спостерігати за рухами грудної клітки і показником SpO₂:

- Апное, зменшення амплітуди рухів грудної клітки і (або) десатурація можуть бути спричинені обструкцією дихальних шляхів сурфактантом.

- Якщо виникають апное (диспноє) з десатурацією нижче 60-80%, слід розпочати ШВЛ через канюлі, назофарингеальну трубку, реанімаційну маску або ЕТТ (якщо дитина заінтубована).

- Якщо ефективні рухи грудної клітки не відновляться після початку ШВЛ, підвищити піковий тиск на вдиху на 1-2 см H₂O.

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

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

4.6. Показання до повторного введення препарату Куросурф

1. Якщо через 6-8 годин після першого введення препарату немовляті потрібно проводити ШВЛ з FiO₂ ≥ 30 %, щоб підтримати SpO₂ > 88 %, слід повторно ввести сурфактант із дотриманням вище зазначених вимог [13].

2. За наявності відповідних показань клінічне вирішення щодо повторного введення сурфактанту може бути прийнятим скоріше, ніж через 6-12 год після введення попередньої дози [13].

Додаткові заходи

Після введення Куросурф функціональні показники дихання зміняться дуже швидко, що вимагає швидкої зміни параметрів штучної вентиляції легень. Покращення альвеолярної вентиляції може спричинити стрімку зміну концентрації кисню в артеріальній крові, тому швидкі зміни параметрів вентиляції допомагають запобігти гіпероксії.

Тому під час уведення Куросурф необхідно спостерігати за рухами грудної клітки, показниками SpO₂ і ЧСС, беручи до уваги те, що:

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

2. Якщо виникають апное (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 на тлі «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.

6. Після введення препарату Куросурф необхідно уникати відсмоктування з дихальних шляхів щонайменше протягом 2 години. [13].

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

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

Розділ 5.

Доказова база даних ефективності переваги Куросурф в дозі 200 мг/кг

Використання порактанту альфа у стартовій дозі 200,0 мг/кг краще ніж 100,0 мг/кг порактанту альфа та берактанту для проведення лікувальної сурфактант-замісної терапії. Порактант альфа в дозі 200 мг/кг є найбільш ефективним з точки зору зменшення смертності, повторних уведеннях сурфактанту, зменшення тривалості ШВЛ, покращення показників оксигенації, зменшення частоти таких ускладнень, як ВАП, БЛД в комбінації зі смертністю.

Це підтверджують численні клінічні дослідження серед яких:

1. Ефект порактанту альфа у дозі 200 мг/кг порівняно з дозою 100 мг/кг (Cogo P.E. et al. Pediatrics, 2005).

- відсоток немовлят, які потребували дві та більше доз у групі 200 мг/кг статистично значно менше (28,6 %) проти групи 100 мг/кг (70 %), p = 0,002

- період напіввиведення дипальмітоїлфосфатидилхоліну у групі 200 мг/кг статистично значно

коротше (32 години) проти групи 100 мг/кг (15 годин), $p = 0,002$.

2. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants (Cochrane, 2015)

- зменшення ризику смерті до виписки з лікарні на 62 % в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг

- зменшення ризику смерті або потреби в кисні до 36 тижнів постконцептуального віку на 39 % в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг

- менша кількість повторних уведень сурфактанту на 57 % порівняно з берактантом у разі застосування дози порактанту альфа 200 мг/кг.

- менше ВАП на 86 %, який потребує лікування, в порівнянні з берактантом при застосуванні дози порактанту альфа 200 мг/кг.

3. Швидке покращення параметрів оксигенації в перші 48 годин (Malloy, Acta Paediatrica 2005; 94:779-784)

4. Рання екстубація і перехід на неінвазивну респіраторну підтримку протягом перших 3 діб у 60 % новонароджених (Fujii et al, Perinatol 2010).

5. Зменшення смертності значно недоношених дітей до 36 тижня скоригованого віку (Ramanathan R et al, Am J Perinat 2004; 21: 109-119).

6. Вживання без розвитку БЛД у 79 % випадків (Dizdaret al, Am J Perinatol 2011).

7. LISA з використанням переважно Куросурфу в дозі ≥ 100 мг/кг зменшує смертність або частоту БЛД, тривалість і потребу в механічній вентиляції, частоту неефективного СРАР (Aldana-Aguirre et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017; 102(1):F17-F23.; Rigo et al, Eur J Pediatr 2016; 175(12):1933-1942).

8. Терапія сурфактантом супроводжувалась швидким і стійким значним поліпшенням дихальної функції у пізніх недоношених дітей з РДС (Dani C, Mosca F et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 May;31(10):1259-1266. doi: 10.1080/14767058.2017.1313828).

У багатьох міжнародних джерелах, на які посиляється МОЗ України в створенні клінічних настанов, зазначено перевагу порактанту альфа в дозі 200 мг/кг, а саме:

1. AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant Replacement Therapy: 2013 - вказано на перевагу дози 200 мг/кг фосфоліпідів в показниках оксигенації і необхідності повторного застосування сурфактанту.

2. Neonatal Guidelines 2017-19 (United Kingdom) - порактант альфа в дозі 200 мг/кг забезпечує кращі показники виживання, ніж в дозі 100 мг/кг або берактант.

3. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update – порактант альфа в дозі 200 мг/кг ефективніший, ніж в дозі 100 мг/кг або берактант в дозі 100 мг/кг.

4. Recommendations for neonatal surfactant therapy (Canadian Paediatric Society), 2017 - Куросурф в дозі 200 мг/кг ефективніший, ніж в дозі 100 мг/кг.

5. Newborn Respiratory Distress (American Family Physicians, 2015) - вказано на перевагу дози 200 мг/

кг фосфоліпідів в показниках оксигенації і необхідності повторного застосування сурфактанту.

6. The evolution of modern respiratory care for preterm infants (2017) - висока доза сурфактанту, отриманого з легень свині має перевагу над сурфактантом отриманим від великої рогагої худоби щодо зменшення смертності і частоти БЛД.

7. Guidelines for the use of Exogenous Surfactant in NICU – National Women's Newborn Services in New Zealand – використовують порактант альфа в дозі 200 мг/кг.

Розділ 6.

Основні рекомендації

Згідно з останніми Європейських рекомендацій по лікуванню РДС новонароджених (Sweet et al, Neonatology 2017; 111:107-125) та Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей розроблений Асоціацією неонатологів України за підтримки Державного експертного центру МОЗ України:

Новонародженим з РДС слід вводити сурфактант тваринного походження.

1. Профілактичне введення сурфактанту (в перші 15 хв життя дитини після стабілізації стану) в положовому 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.

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. Слід надавати перевагу ранньому лікувальному введенню сурфактанту після початкового призначення СРАР з тиском щонайменше 6 см H_2O . Зокрема, новонародженим з терміном гестації ≤ 26 тиж таке введення показано, якщо $FiO_2 > 0,30$; а немовлятам з гестаційним віком > 26 тиж – якщо $FiO_2 > 0,40$. Першу лікувальну дозу препарату потрібно ввести якомога скоріше (оптимально – в перші 1 - 2 год життя дитини)

4. У дітей, які дихають самостійно і знаходяться на СРАР, проте потребують введення сурфактанту (неефективне СРАР), останній доцільно вводити, використовуючи методику LISA.

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. Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг; дози інших препаратів сурфактанту у разі повторного введення не змінюються.

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

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

ДОДАТКИ

Додаток 1

**Дозування препарату екзогенного сурфактанту Куросурф
для немовлят масою тіла при народженні 600-2000 г**

Маса (г)	Початкова доза 2,5 мл/кг (200 мг/кг)			Повторні дози 1,25 мл/кг (100 мг/кг)		
	Загальна доза (мг)	Загальна доза (мл)	Кількість флаконів (1,5 мл)	Загальна доза (мг)	Загальна доза (мл)	Кількість флаконів (1,5 мл)
500-550	112	1,40	1	56	0,70	1
551-600	120	1,50	1	60	0,75	1
601-650	128	1,60	2	64	0,80	1
651-700	136	1,70	2	68	0,85	1
701-750	144	1,80	2	72	0,90	1
751-800	160	2,00	2	80	1,00	1
801-850	168	2,10	2	84	1,05	1
851-900	176	2,20	2	88	1,10	1
901-950	184	2,30	2	92	1,15	1
951-1000	200	2,50	2	100	1,25	1
1001-1050	208	2,60	2	104	1,30	1
1051-1100	216	2,70	2	108	1,35	1
1101-1150	224	2,80	2	112	1,40	1
1151-1200	240	3,00	2	120	1,50	1
1201-1250	248	3,10	3	124	1,55	2
1251-1300	256	3,20	3	128	1,60	2
1301-1350	264	3,30	3	132	1,65	2
1351-1400	280	3,50	3	140	1,75	2
1401-1450	288	3,60	3	144	1,80	2
1451-1500	296	3,70	3	148	1,85	2
1501-1550	304	3,80	3	152	1,90	2
1551-1600	320	4,00	3	160	2,00	2
1601-1650	328	4,10	3	164	2,05	2
1651-1700	336	4,20	3	168	2,10	2
1701-1750	344	4,30	3	172	2,15	2
1751-1800	360	4,50	3	180	2,25	2
1801-1850	368	4,60	4	184	2,30	2
1851-1900	376	4,70	4	188	2,35	2
1901-1950	384	4,80	4	192	2,40	2
1951-2000	400	5,00	4	200	2,50	2

Додаток 2

Оцінка важкості дихальних розладів

1. Важкі 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 важкості 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 важкості 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 важкості дихальних розладів (ВООЗ, 2003)

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

Література

1. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1256–1275.
2. Ueda T, Ikegami M, Jobe AH. Developmental changes of sheep surfactant: in vivo function and in vitro subtype conversion. *J Appl Physiol* 1994; 76:2701–2706.
3. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347:2141–2148.
4. Ikegami M, Jobe A, Yamada T, et al. Surfactant metabolism in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *J Appl Physiol* 1989; 67:429–437.
5. Ikegami M, Jacobs H, Jobe AH. Surfactant function in the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 102:443–447.
6. Jobe AH. Surfactant-edema interactions. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *The pathogenesis and treatment of pulmonary edema*. Armonk, NY: Futura Publishing; 1998:113–131.
7. Cogo PE. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124
8. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Куросурф, затверджена Наказом МОЗ України від 20.11.14 №873.
9. Ramanathan et al, *J Pulmon Resp Med* 2013, S13
10. Sweet et al, *Arch Dis Child Educ Pract ed* 2009, 94; 78-83
11. Sweet, DG, et al., *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update*, *Neonatology*, 2017; 111(2): 107-125
12. *Standards of Medical Care of Newborns in Poland*, 2015
13. Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008 року «Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

**ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО
ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА
(ПОРАКТАНТА АЛЬФА):
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Т.К. Знаменская, Д.А. Добрянский, О.В. Воробьева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украина),
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого (г. Львов, Украина)

Резюме. Респираторный дистресс-синдром (РДС) - это острое заболевание легких, возникающее преимущественно у недоношенных новорожденных вследствие дефицита легочного сурфактанта и незрелости дыхательной системы. Его симптомы появля-

**TREATMENT OF RESPIRATORY
DISTRESS-SYNDROME IN PRETERM
NEWBORNS WITH THE USE
OF EXOGENOUS SURFACTANT
(PORACTANT ALFA):
CLINICAL GUIDLINES**

T.K. Znamenska, D.O. Dobryansky, O.V. Vorobiova

«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology the name of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky (Lviv, Ukraine)

Summary. Respiratory distress-syndrome (RDS) is an acute lung disease that occurs mainly in preterm newborns due to deficiency of pulmonary surfactant and immaturity of the respiratory system. Its symptoms appear shortly after birth, and the clinical course in the absence of

ются вскоре после рождения, а клиническое течение при отсутствии лечения сопровождается ухудшением состояния в течение первых 2 дней жизни.

Несмотря на совершенствование и повышение эффективности профилактики и лечения РДС, это заболевание остается важной причиной смерти новорожденных. Согласно европейским данным летальность, связанная с РДС, может достигать 10%, а по последним данным официальной статистики США это заболевание занимает 8 ранговое место среди важнейших причин смерти детей первого года жизни.

По данным официальной статистики из акушерских стационаров частота РДС в Украине в 2016 составляла 194 случая на 1000 недоношенных детей. От осложнений, связанных с этим заболеванием, прежде всего ВЖК, умирает основная доля пациентов в современных отечественных отделениях интенсивной терапии новорожденных.

Клинические рекомендации содержат разделы, посвященные этиологии, патогенезу, клинике, антенатальной профилактике РДС, с рекомендациями по стабилизации состояния преждевременно родившегося ребенка в родильном зале и дальше, в отделении интенсивной терапии. Отдельно рассматриваются вопросы метаболизма сурфактанта, значение выбора препаратов и правильной дозы сурфактанта, практические рекомендации по его использованию, показаний, подготовки к применению и техник введения с учетом международной доказательной базы данных эффективности и преимущества препарата экзогенного сурфактанта (порошкато альфа).

Клинические рекомендации разработаны для врачей-неонатологов, детских анестезиологов и врачей-интернов с целью улучшения качества оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным с риском возникновения или большим РДС; оптимизации методик медицинского сопровождения таких детей; снижения заболеваемости, уменьшения частота осложнений и смертности преждевременно рожденных детей с риском возникновения или страдающих РДС.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром; профилактика; диагностика; лечение; сурфактант; недоношенные новорожденные

treatment is characterized by a worsening condition during the first 2 days of life.

Despite the improvement and effectiveness of the prevention and treatment of RDS, this disease remains an important cause of death in newborns. According to European data, mortality associated with RDS can reach 10%, and according to the latest official statistical data from the United States, this disease ranks 8th among the most important causes of death in infants.

According to official statistical data from obstetrical hospitals, the incidence of RDS in Ukraine in 2016 was 194 cases per 1000 premature babies. The majority of patients in modern Ukrainian neonatal intensive care units die from the complications associated with this disease, especially intraventricular hemorrhages.

The clinical recommendations contain sections on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, antenatal prevention of RDS with recommendations for stabilization after birth and further, at the neonatal intensive care unit. Separately, the metabolism of surfactant, the importance of drug selection and the correct dose of surfactant use, practical recommendations on its use, indications, preparation for use and administration techniques are presented taking into account the international evidence-based data.

Clinical guideline was elaborated for neonatologists, pediatric anesthesiologists and residents to improve the quality of medical care for preterm newborns at risk for developing or having RDS; the optimization of methods of medical care for preterm newborns to decrease the incidence of the disease, development of complications and mortality of premature babies at risk for or developing RDS.

Keywords: Respiratory Distress-Syndrome; Prevention, Diagnosis, Treatment, Surfactant, Preterm Newborns.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Спеціальність: Неонатологія. Педіатрія. Науковий напрямок: Фізіологія та патологія дітей неонатального періоду та перших років життя.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Контактна адреса: вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ/ 01011, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
Контактна адреса: вул. Угорська, б. 24, кв. 5, м. Львів, 79034, Україна.
Контактний телефон: +38(067)2535757.
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
ResearcherID: S-4134-2016

Воробійова Ольга Володимирівна - д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України"
Контактна адреса: 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8
Контактний телефон: (044) 483-80-67
E-mail: ipag@amnu.gov.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Специальность: Неонатология. Педиатрия. Научное направление: Физиология и патология детей неонатального периода и первых лет жизни.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Контактный адрес: ул. Рибальская, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com

Добрянский Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).
Контактный адрес: ул. Угорская, д. 24 кв. 5, г. Львов, 79034, Украина.
Контактный телефон: +38 (067) 2535757.
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701
ResearcherID: S-4134-2016

Воробьева Ольга Владимировна - д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины"
Контактный адрес: 04050, Украина, г. Київ, ул. П. Майбороды, 8
Контактный телефон: (044) 483-80-67
E-mail: ipag@amnu.gov.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

Tetiana Znamenska - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
Specialty: Neonatology. Pediatrics. Scientific direction: Physiology and Pathology of Children of the Neonatal Period and the First Years of Life.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Contact address: Rybalskaya st., 11/ 44, Kiev, 01011, Ukraine.
Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com

Dobryansky Dmytro - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
Contact address: Uhorska Str.24/5, Lviv, 79034, Ukraine.
Phone: +38 (067) 2535757.
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4114-8701
ResearcherID: S-4134-2016

Vorobiova Olga - MhD, leading scientific specialist Department of Neonatology
Contact address: 04050, Ukraine, Kyiv, P. Mayborody str., 8
Contact phone: (044) 483-80-67
e-mail: ipag@amnu.gov.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Знаменська, Д.О. Добрянський, О.В. Воробійова, 2019

© Т.К.Зnamenska, D. Dobryansky, O.V. Vorobiova, 2019

Надійшло до редакції 10.01.2019
Підписано до друку 25.02.2019