

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.24-008.4-053.31-08:615.232

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.24

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Український центр материнства і дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)СУРФАКТАНТНА ТЕРАПІЯ ДИХАЛЬНИХ
РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ЩО НОВОГО? (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**Резюме**

Головним напрямком лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у передчасно народжених новонароджених є підтримка постійного позитивного тиску у дихальних шляхах і призначення сурфактанту. Протягом майже 50 років після першого клінічного використання CPAP і 40 років досвіду введення сурфактанту передчасно народженим дітям, відповідно, суттєве питання щодо визначення «хто є недоношеними новонародженими з респіраторним дистресом, які отримували CPAP, і яка реальна користь від сурфактанту?» залишається без відповіді. Багаторічні клінічні дослідження та професійні дискусії підводять до необхідності введення терапії сурфактантом в еру персоналізованої медицини з метою підвищення її ефективності, оскільки індивідуальні потреби пацієнтів і співвідношення ризик/користь можуть значно відрізнятись в окремих клінічних кейсах. Намагаючись відповісти на вище зазначене питання в контексті сучасного оптимального перинатального догляду, пропонуємо вичерпний огляд новітніх інновацій сурфактантної терапії та поточних результатів вагомих клінічних досліджень, що були представлені на Міжнародних наукових конференціях PAS, NPMF та SPIN, які відбулися в першому півріччі 2024 року.

Представлені попередні результати міжнародних клінічних досліджень (SurfON, PLUSS), запропонована програма навчання лікарів неонатологів (Delphi) підкреслюють розуміння неонатальною спільнотою значущості, важливості та користі сурфактантної терапії у передчасно народжених дітей, демонструють необхідність розширення медичних показань щодо призначення сурфактанту, зокрема пізнім недоношеним з РДС.

Висвітлена остання інформація щодо підходів до лікування дихальних розладів у пізніх недоношених дітей, попередніх результатів поточних міжнародних клінічних досліджень підвищить професійну обізнаність лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів ВІТН пологових будинків і перинатальних центрів та допоможе використовувати отримані знання на практиці.

Ключові слова: передчасно народжені; пізні недоношені; респіраторний дистрес-синдром; сурфактантна терапія.

Вступ

Головним напрямком лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у передчасно народжених дітей є підтримка постійного позитивного тиску у дихальних шляхах і призначення сурфактанту. Протягом майже 50 років після першого клінічного використання CPAP і 40 років досвіду введення сурфактанту передчасно народженим дітям, відповідно, суттєве питання щодо визначення «хто є недоношеними новонародженими з респіраторним дистресом, які отримували CPAP, і яка реальна користь від сурфактанту?» залишається без відповіді [1,2]. Багаторічні клінічні дослідження та професійні дискусії підводять до необхідності введення терапії сурфактантом в еру персоналізованої медицини з метою підвищення її ефективності, оскільки індивідуальні потреби пацієнтів і співвідношення ризик/користь можуть значно відрізнятись в окремих клінічних кейсах. Намагаючись відповісти на вищезазначене питання в контексті сучасного оптимального перинатального догляду, пропонуємо вичерпний огляд новітніх інновацій сурфактантної терапії та поточних результатів вагомих клінічних досліджень, що були представлені на Міжнародних наукових конференціях PAS, NPMF та SPIN, які відбулися в першому півріччі 2024 року.

Мета. Провести науковий огляд поточних результатів сучасних клінічних досліджень і новітніх інновацій сурфактантної терапії в неонатології.

Матеріали та методи. У статті використані матеріали доповідей міжнародних науково-практичних конференцій і медичних форумів PAS, NPMF та SPIN, що відбулися в першому півріччі 2024 року.

Результати та їх обговорення

РДС у пізніх недоношених – дефіцит сурфактанту чи щось інше?

Недоношеність, яка визначається як народження до 37 тижнів вагітності, є основним фактором, що впливає на захворюваність і смертність новонароджених. Діти, які народилися між 34 0/7 і 36 6/7 тижнями вагітності, класифікуються як пізні недоношені (ПН) та складають 75 % від усіх передчасно народжених дітей [3]. Ці немовлята завжди вважалися «доношеними», і протягом багатьох років їх виховували так само, як і тих, хто народився в термін. Відсутність проспективних досліджень обмежує наше розуміння цієї значно більшої групи; однак останні дані свідчать про те, що розглядати цих дітей як «зрілих» є не завжди коректним.

Дослідження віддалених результатів показали, що у немовлят, народжених пізно недоношеними або на ранньому терміні, частіше виникають проблеми з диханням і порушується функція легень, ніж у доношених дітей [4,5]. Дані спостережень все частіше показують, що респіраторна захворюваність у цій групі новонароджених може зберігатися в підлітковому та дорослому віці [6,7]. Рецидивуючі респіраторні проблеми зі здоров'ям

у великої кількості немовлят у подальшому житті, навіть якщо вони не є надзвичайно серйозними, є постійним тягарем – не лише для них самих щодо їхнього здоров'я, освіти та професійної зайнятості, але й на рівні населення та надання державою медичних послуг [8].

Зростання частоти пологів з ПН пов'язане з кількома факторами, такими як збільшення середнього віку матерів на момент пологів, зміни в лікуванні безпліддя та збільшення частоти багатоплідних вагітностей. Незважаючи на те, що неможливо знати, чи народиться немовля ПН, все більше використання індукції пологів і кесаревого розтину на 34-36 тижнях вплинуло на зростання народжуваності ПН [9-12].

Новонароджені ПН мають високий ризик респіраторного дистресу незабаром після народження через РДС, транзиторне тахіпное, стійку легенеvu гіпертензію та пневмонію, а також, значно більше порівняно з доношеними новонародженими, потребу у замісній терапії сурфактантом, постійному позитивному тиску у дихальних шляхах і ШВЛ [13-18]. У минулих дослідженнях наслідків немовлят із респіраторним дистресом зосереджувались насамперед на дуже недоношених немовлятах, що призвело до прогалини у знаннях і розумінні біології розвитку та механізму легеневиx захворювань у новонароджених з ПН. Дефіцит сурфактанту є найчастішою причиною РДС у дуже недоношених і помірно недоношених дітей, тоді як кесарів розтин і легенева інфекція відіграють основну роль у розвитку РДС у пізніх недоношених і доношених немовлят.

Вагітності, які проходять за показаннями через ПН, з більшою ймовірністю будуть розроджені через кесарів розтин, ніж шляхом індукції пологів, що призводить до підвищення частоти порушень дихання [10]. Діти, народжені шляхом кесаревого розтину, мають більший залишковий об'єм легеневої рідини та виділяють менше сурфактанту на поверхню альвеол; таким чином, вони піддаються більшому ризику розвитку РДС. Процес пологів вважається сприятливим для збільшення внутрішньолегового всмоктування рідини, дозрівання та секреції сурфактанту, що викликано бета-адренергічними агентами та простагландінами [19]. Згубний вплив кесаревого розтину на розвиток РДС більш виражений у ПН і доношених новонароджених [20,21]. Відносно незрілі структурні одиниці респіраторного тракту у немовляти з ПН можуть бути пов'язані із затримкою внутрішньолегового всмоктування рідини, дефіцитом сурфактанту, що призводить до неефективного газообміну, та збільшенням частоти ранніх респіраторних захворювань.

Існують добре підтвержені докази того, що антенатальна терапія кортикостероїдами ефективна для профілактики РДС у недоношених немовлят [22]. Дородові кортикостероїди зазвичай не призначають вагітним жінкам із ризиком пологів між 34 і 36 6/7 тижнями. Проте антенатальні кортикостероїди стимулюють транскрипційну активацію субодиноць натрієвих каналів, які відповідають за ефективність внутрішньоальвеолярної резорбції рідини, а також за дозрівання альвеолярного сурфактанту [19]. Існують невеликі дослідження, які показують, що призначення антенатальних кортикостероїдів пацієнткам із ризиком неминучих пологів на терміні 34-36 тижнів може значно зменшити гостру рес-

піраторну захворюваність, пов'язану з пологами з ПН [23-26]. Тому важко зробити будь-які висновки без великих проспективних досліджень щодо використання глюкокортикоїдів у матерів після 34 тижнів вагітності.

Клінічні прояви та реакція на терапію сурфактантом у новонароджених з ПН можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються у дуже недоношених немовлят. Захворюваність на пневмонію та виникнення пневмотораксу значно вище у ПН та доношених новонароджених. Висока частота хоріоамніоніту та пневмонії у ПН і доношених новонароджених може призвести до прямого пошкодження альвеолярних клітин легень II типу, зниження синтезу, вивільнення та обробки сурфактанту [27]. Відомо, що підвищена проникність альвеолярної капілярної мембрани як для рідини, так і для розчинених речовин призводить до надходження плазми в альвеолярну гіпофазу, що додатково пригнічує поверхневі властивості сурфактанту [28]. При пошкодженні легень, як і при пневмонії, ранньою відповіддю є вивільнення TNF- α та IL-1 β з макрофагів. Активуються нейтрофіли та ендотеліальні клітини. Секвестрація нейтрофілів в альвеолярних капілярах і взаємодія з іншими запальними клітинами, такими як моноцити, утворюються макрофаги та лімфоцити. Частиною відповіді є тромбоцитарна активація нейтрофілів шляхом вивільнення їх збережених медіаторів, включаючи фактор фон Віллебранда, тканинний фактор, хемокіни та цитокіни. Крім того, з ушкоджених тканин вивільняються цитокіни, хемокіни, реагенти гострої фази та фактори згортання крові, включаючи TNF- α , IL-1, IL-6 та IL-8. Ці запальні речовини пошкоджують епітелій, збільшують проникність мікроциркуляторного русла, порушують альвеолярно-капілярний бар'єр, викликають витік плазми в альвеолярний простір, що може інактивувати сурфактант [29]. Основними пригнічуючими факторами сурфактанту в плазмі є білки (альбумін, фібриноген і гемоглобін) і ліпіди (ненасичені мембранні фосfolіпіди, лізофосfolіпіди, вільні жирні кислоти, надфізіологічні рівні холестерину). Інгібування поверхнево-активної речовини також може виникати внаслідок розкладання ліпідів поверхнево-активної речовини фосfolіпазами або білків поверхнево-активної речовини протеазами. Ці деградаційні агенти, які зазвичай присутні в альвеолах на дуже низьких рівнях, можуть посилюватися під час мікробної інфекції та, що більш важливо, через секрецію лейкоцитами та клітинами типу II із запаленням легень, особливо під час гострого ураження легень та РДС. Знижена продукція та підвищена інактивація спричиняє вторинний дефіцит сурфактанту при пневмонії. Тому, у важких випадках пневмонії, може знадобитися терапія сурфактантом для покращення оксигенації та вентиляції [30-33]. Однак значення індексу оксигенації не змінюється суттєво після вентиляції або введення сурфактанту у новонароджених ПН з РДС порівняно з дуже недоношеними немовлятами. Ці знахідки можуть вказувати на різний патогенез РДС у ПН і доношених новонароджених [20]. Через це у цих немовлят розвивається ранній і важкий РДС. Це, швидше за все, призводить до розвитку стійкої легеневої гіпертензії та поліорганної системної недостатності (MOSF), особливо при ушкодженні міокарду та гострої ниркової недостатності. Більшість таких новонароджених потребують тривалої ШВЛ

і безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) протягом 10-14 днів, відповідно, спостерігається більш висока частота пневмотораксу. Рівень смертності цих немовлят залишається відносно високим, що найчастіше пов'язано з важкою інфекцією, ускладненою MOSF.

Значна кількість цих немовлят матиме дефіцит сурфактанту. На відміну від дуже недоношених, для лікування раннього респіраторного дистресу у більш зрілих дітей не існує загально визнаних порогових значень для втручання поверхнево-активної речовини (ПАР). Рентгенологічні зміни часто є неспецифічними, тому рентген грудної клітки на цій ранній стадії може не сприяти прийняттю рішення. Таким чином, використання ПАР в цій групі є суперечливим, оскільки практика ґрунтується на думках і надзвичайно різна. Деякі клініцисти вирішують лікувати респіраторні захворювання на ранніх стадіях, щоб запобігти погіршенню їх перебігу, тоді як інші сподіваються, що сурфактант ніколи не знадобиться і відкладають його введення, доки стан дитини значно не погіршиться і потребуватиме втручання. Обидва ці підходи становлять два кінці спектру та потрапляють у межі «звичайної» практики, але що саме є «оптимальною» практикою, наразі невідомо. За попередньої стратегії можливо, що деякі діти, які рано отримали сурфактант, одужали б і без нього. За останнього підходу «спостерігати і чекати» можливо, що деякі діти отримають сурфактант занадто пізно, щоб отримати найбільший корисний ефект, або можуть розвинути ускладнення РДС, такі як пневмоторакс.

Отже значна кількість таких більш зрілих немовлят є відповідним тягарем для неонатальної служби, оскільки респіраторні захворювання, які виникають, ймовірно призведуть до тривалого розлучення матері з дитиною, що обумовлено зазвичай затяжним перебуванням у лікарні. Оптимізація ведення немовлят із респіраторним дистресом може сприяти швидшому одужанню; зменшенню кількості днів інтенсивної терапії, ШВЛ та неінвазивної респіраторної підтримки, а також, скороченню часу розлуки для матерів і немовлят, тим самим збільшуючи ймовірність раннього успішного становлення грудного вигодовування та меншу кількість довгострокових респіраторних ускладнень.

Систематичні огляди та мета-аналізи терапії сурфактантом у початковій дозі 200 мг/кг (у початковій дозі 200 мг/кг застосовують тільки порактант альфа) у ПН і доношених новонароджених з РДС вказують на потенційно знижений ризик смертності, витоку повітря, PRHN і тривалості респіраторної підтримки [34].

На сьогоднішній день не було жодного РКД будь-якого аспекту догляду за немовлятами, народженими на пізніх термінах вагітності та ранніх термінах вагітності. Дані великих обсерваційних досліджень усе більше викликають занепокоєння щодо несприятливих довгострокових когнітивних, поведінкових, освітніх наслідків та впливу на здоров'я цих немовлят, які, хоча й не є найважчими, але є значними через кількість осіб, які постраждали від цього захворювання. Наразі невідомо, чи сприяють відмінності в ранньому лікуванні в період новонародженості цим спостережуваним результатам.

Дослідження SurfON є першим рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД), спеціально зо-

середженим на популяції ПН, що прагне визначити найбільш прийнятний підхід до лікування РДС: рання терапія сурфактантом (Curosurf, Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Італія), проти вичікувальної тактики. Чекаємо на результати...

Стероїди з сурфактантом: PLUSS дослідження.

Екзогенний сурфактант є доведеною ефективною терапією РДС у недоношених немовлят. Комбінація будесоніду з сурфактантом (порактантом альфа, 200 мг/кг) є простим втручанням, яке може збільшити виживаність без бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у популяції найвищого ризику надзвичайно недоношених немовлят. Попередні дослідження інтратрахеального будесоніду, змішаного з поверхнево-активною речовиною, у немовлят на механічній вентиляції легень надають попередні докази ефективності, безпеки та потенційної користі [35]. Якщо інтратрахеальний будесонід, змішаний із сурфактантом, зменшить БЛД без побічних ефектів, це легкодоступне та недороге втручання може бути негайно впроваджено в рутинну клінічну практику з потенційним впливом на стан здоров'я протягом усього життя та суттєвим зменшенням навантаження на ресурси охорони здоров'я.

Міжнародне рандомізоване дослідження PLUSS дозволяє виявити важливу різницю в первинному результаті виживання без БЛД на 36-тижневому постменструальному віку (ПМВ). Його прагматичний та інклюзивний дизайн, що спрямований на всіх недоношених новонароджених, незалежно від початкового режиму респіраторної підтримки, усуває прогалини у доказах щодо інтратрахеального введення будесоніду. А оцінка виживаності немовлят у віці 2 років скоригованого віку надасть докази довгострокової ефективності та безпеки, що є критичним для випробувань кортикостероїдів у вкрай недоношених немовлят.

Дозування будесоніду для випробування PLUSS ґрунтується на попередньому дослідженні Yeh та його колеґ і даних доклінічних досліджень.

- Порактант альфа доза (обидві групи): 200 мг/кг початкова доза; наступна доза 100 мг/кг (за наявності)
- Доза будесоніду (група втручання): 0,25 мг/кг (0,5 мл/кг 1 мг у 2 мл розчину) до кожної дози порактанту альфа.

Дослідження PLUSS показало, що будесонід не є плюсом при додаванні до Curosurf. Багато хто знає, що попередня робота, включаючи помірно великі дослідження з Тайваню, показала зменшення ранніх ознак ураження легень, коли початкову дозу сурфактанту змішували з будесонідом, у порівнянні з будесонідом окремо. У цьому дослідженні рандомізували немовлят < 28 тижнів, які отримували сурфактант шляхом інтубації або LISA/MIST, і спостерігали за немовлятами до виписки.

За отриманими результатами не було жодного статистично значимого впливу ні на БЛД через 36 тижнів, ні на виживаність до 36 тижнів (див. табл. 1). Поки не відомо чи будь-яке довготривале спостереження продемонструє користь будесоніду, хоча може існувати ризик негативного впливу цього потужного стероїду на розвиток нервової системи. Не було жодної підгрупи, яка, здається, мала б якусь користь. Дослідження триває...

Таблиця 1

Основні результати проведеного дослідження

Intention-to-treat analysis	Surfactant + Budesonide (N=525)	Surfactant only (N=536)	Adjusted risk difference (95% CI)*
Primary outcome			
Survival free of BPD at 36 weeks' PMA	133 (25.3%)	121 (22.6%)	2.4 (-2.3, 7.0)
Components of the primary outcome			
Alive at 36+0 weeks' PMA	437 (83.2%)	431 (80.4%)	1.6 (-2.6, 5.7)
BPD	304 (69.6%)	310 (71.9%)	-2.3 (-8.0, 3.5)

All data no. (%)

*Adjusted for stratification variables (gestational age, prior surfactant therapy, mode of respiratory support at randomization)

Навчальна програма та інструмент оцінки для менш інвазивного введення сурфактантів: міжнародне консенсусне дослідження Delphi [36].

Європейськими консенсусними рекомендаціями щодо лікування респіраторного дистрес-синдрому було запропоновано LISA як кращий метод введення сурфактанту недоношеним немовлятам зі спонтанним диханням і зараз широко використовується у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених у всьому світі. Однак ризику обструкції повітряного потоку, апное, десатурації, брадикардії, неправильного встановлення катетера, болю та дискомфорту зберігаються. Для ефективного та безпечного виконання LISA потрібен досвідчений фахівець і допоміжна клінічна команда. Однак досвід фахівця та команди з LISA може бути обмеженим через відносно невелику кількість немовлят. Стандартизоване навчання LISA на основі симуляції, включаючи використання відеоларингоскопії, було рекомендовано для підвищення показників успіху LISA.

Тим не менш, на сьогоднішній день немає консенсусу щодо клінічної практики та навчання, необхідних для отримання кваліфікації LISA. Таким чином, лікарі виграють від міжнародної схваленої навчальної програми, заснованої на надійних клінічних доказах і досвіді експертів, яка слугуватиме зразком для акредитації LISA. Розробка навчальної програми має ґрунтуватися на структурованому підході, починаючи з визначення проблеми та загальної оцінки потреб. Крім того, щоб підтримати розвиток навичок, необхідні методи оцінки компетентності LISA, щоб забезпечити високу та послідовну продуктивність і забезпечити подальше оволодіння процедурою LISA, коли слухачі практикуються зі зворотним зв'язком, доки не досягнуть попередньо визначеного рівня майстерності. Це дослідження мало на

меті забезпечити міжнародний консенсус експертів щодо навчальної програми для спеціалістів LISA та того, що слід включати в оцінку компетентності LISA.

Підготовка та оцінка компетентності фахівців для проведення процедури менш інвазивного введення поверхнево-активних речовин (LISA) різняться між собою. Це дослідження мало на меті отримати міжнародний експертний консенсус щодо навчання LISA (навчальна програма LISA (LISA-CUR)) та оцінювання (інструмент оцінювання LISA (LISA-AT)).

З лютого по липень 2022 року в рамках міжнародного трираундового процесу Дельфі було зібрано думки експертів LISA (дослідників, розробників навчальних програм та клінічних викладачів) щодо переліку питань, які мають бути включені до LISA-CUR та LISA-AT (1-й раунд). Експерти оцінили важливість кожного пункту (2 раунд). Були включені пункти, які отримали більше 80 % консенсусу. Усім експертам було запропоновано схвалити або відхилити остаточний варіант LISA-CUR та LISA-AT (3-й раунд).

У 1 раунді взяли участь 153 експерти з 14 країн, а частка відповідей у 2 і 3 раундах становила >80 %. У 1 раунді було визначено 44 питання для LISA-CUR і 22 питання для LISA-AT. У 2 раунді було виключено 15 питань для LISA-CUR і 7 питань для LISA-AT. У третьому раунді було досягнуто сильного консенсусу.

Процес Дельфі дозволив досягти міжнародного консенсусу щодо навчальної програми та змісту доказів для оцінювання компетентності LISA. Цей міжнародний консенсус, заснований на експертному висновку, містить зміст навчальної програми для менш інвазивної процедури введення поверхнево-активних речовин (LISA-CUR), яка може бути поєднана з існуючими стратегіями, заснованими на доказах, для оптимізації та стандартизації.

Остаточна затверджена навчальна програма LISA (LISA-CUR)

<p>Показання та протипоказання</p> <ul style="list-style-type: none"> • Знання про показання та обмеження процедури LISA • Знання про вплив сурфактанту на легеневу функцію • Знання про те, як оцінити тяжкість РДС відповідно до місцевого протоколу • Знання останніх відповідних інструкцій щодо РДС
<p>Ускладнення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Знання про частоту, ознаки та лікування ускладнень під час процедури LISA
<p>Знайомство з обладнанням</p> <ul style="list-style-type: none"> • Знайомство з обладнанням, необхідним для процедури LISA • Практичні навички введення та позиціонування катетера в трахеї на правильну глибину • Практичні навички збереження правильного положення катетера під час введення сурфактанту

<p>Медикаментозні та нефармакологічні знеболювальні втручання</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про показання, дозування, правильне введення, дію та побічні ефекти препаратів, які можуть бути використані в рамках процедури LISA Знання про переваги та недоліки використання седації та аналгезії як частини процедури LISA Знання про використання нефармакологічних знеболюючих втручань як частини процедури
<p>Організація дихальних шляхів</p> <ul style="list-style-type: none"> Практичні навички оптимізації позиціонування пацієнта, включаючи ручні маневри дихальних шляхів (наприклад, підняття щелепи) Знання про анатомію дихальних шляхів верхніх і нижніх дихальних шляхів новонароджених Знання техніки візуалізації дихальних шляхів за допомогою ларингоскопа Знання про показання до інтубації з точки зору критеріїв невдачі процедури LISA Практичні навички ендотрахеальної інтубації
<p>Респіраторна підтримка</p> <ul style="list-style-type: none"> Практичні навички маскової вентиляції з використанням мішка-клапана-маски або Т-образного елемента Практичні навички неінвазивної вентиляції легень Знання показань до CPAP Практичні навички використання назального CPAP
<p>Фізичне обстеження та життєво важливі показники</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про цільові значення життєво важливих показників, такі як ЧСС і сатурація Знання про те, як розпізнати ознаки болю та страждання
<p>Оцінка та результати</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про те, як оцінити успіх або невдачу процедури LISA
<p>Інші навички</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про інші способи введення сурфактанту Практичні навички лікування пневмотораксу Знання про інтерпретацію рентгенограми грудної клітки у новонароджених з ознаками РДС Знання про інтерпретацію газів крові Знання про підтримку термоконтролю під час процедури LISA Практичні навички життєзабезпечення новонароджених

Остаточо схвалений інструмент оцінювання LISA (LISA-AT)

Попередня процедура	1	2	3	4	5
<i>Моніторинг</i> Забезпечте належний моніторинг життєво важливих показників до та під час процедури LISA.	Не забезпечує моніторинг.		Грамотний, але не послідовний моніторинг життєво важливих показників.		Чудовий моніторинг життєво важливих функцій до та під час процедури.
<i>Підготовка обладнання</i> Переконайтеся, що все обладнання, яке використовується в процедурі LISA, працює.	Не перевіряє обладнання/неправильно перевіряє обладнання.		Грамотна, але непостійна перевірка обладнання.		Відмінна перевірка всього обладнання.
<i>Позиціонування</i> Оптимальне положення пацієнта та підтримка його під час процедури LISA.	Не вдається позиціонувати пацієнта.		Грамотне, але не послідовне положення пацієнта протягом усієї процедури.		Чудове положення пацієнта під час процедури.
<i>Командний брифінг/Управління ресурсами команди</i> Проведіть інструктаж команди перед процедурою LISA, включаючи розподіл завдань, опис потенційних проблем тощо.	Не вдається провести інструктаж команди.		З певним досвідом проводить інструктаж команди.		Чудовий брифінг команди.
Процедура	1	2	3	4	5
<i>Фармакологічні втручання</i> Перевірте препарати та дози, які можна використовувати як частину процедури LISA (включаючи антидот, якщо використовується опіоїд).	Не перевіряє наркотики.		Грамотна, але не послідовна перевірка препаратів.		Відмінна перевірка всіх препаратів і доз.
<i>Нефармакологічні втручання</i> Застосовуйте немедикаментозні методи боротьби з болем і стресом.	Погане застосування немедикаментозних методів.		Деяке застосування немедикаментозних методик		Повне застосування немедикаментозних методик.

<i>Ларингоскопія</i> Грамотне та безпечне поводження з ларингоскопом і хороша візуалізація голосових зв'язок, включаючи достатній огляд дихальних шляхів.	Не справляється з ларингоскопом/травматичне поводження з ларингоскопом/не вдається візуалізувати голосові зв'язки.		Грамотне, але не послідовне поводження з ларингоскопом.	Відмінне поводження з ларингоскопом.
<i>Катетеризація</i> Вставте катетер у трахею на потрібну глибину та зберігайте положення під час закапування, втягуючи ларингоскоп.	Не вдається ввести катетер.		Грамотне, але не послідовне поводження з катетером	Відмінне поводження з катетером.
<i>Введення сурфактанту</i> Повільна інфузія, щоб немовля могло вдихнути сурфактант.	Не вдається правильно ввести сурфактант.		Грамотне, але не послідовне введення сурфактанту.	Відмінне введення сурфактанту.
<i>Ускладнення</i> Керуйте можливими ускладненнями під час введення.	Не вдається впоратися з ускладненнями.		Керує ускладненнями з певним досвідом.	Відмінне лікування ускладнень.
<i>Респіраторна підтримка</i> Підтримуйте CPAP/NIV під час процедури LISA.	Не підтримує CPAP/NIV під час процедури.		Грамотне, але непостійне використання CPAP/NIV під час процедури.	Відмінне використання CPAP/NIV під час процедури.
Нетехнічні навички	1	2	3	4 5
<i>Нетехнічні навички</i> Ситуаційна обізнаність, комунікабельність, командна робота, навички командного лідерства.	Не вміє використовувати нетехнічні навички.		Використовуйте нетехнічні навички з певним досвідом.	Чудове використання нетехнічних навичок.
Загалом	1	2	3	4 5
<i>Кількість спроб</i> Кількість спроб до успішного виконання процедури LISA .	Процедура успішно виконана лише після більш ніж 3 спроб, або процедуру буде скасовано.		Процедура успішно виконана з 2 або 3 спроб.	Процедура успішно виконана з першої спроби.
<i>Дотримання алгоритму / Фактор часу</i> Здатний слідувати цьому алгоритму та мінімізувати затримку лікування.	Не дотримується алгоритму.		Можливість слідувати алгоритму, але зі значною затримкою.	Можливість слідувати алгоритму з мінімальною затримкою.
<i>Поводження з немовлям</i> Ніжне поводження з пацієнтом під час процедури LISA .	Не вдається дбайливо поводитися з пацієнтом.		Веде пацієнта з певним досвідом.	Відмінне поводження з пацієнтом.
Загальний бал (15-75):				
Загальна оцінка:				
() PASS: Грамотне, безпечне та дбайливе виконання процедури LISA				
() МЕЖА: Частково компетентний з дотриманням вимог безпеки, але потрібне додаткове навчання				
() ПОМИЛКА: Компетентність і безпека не продемонстровані				

Схвалений LISA-AT складається з 15 пунктів, кожен з яких оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта. Мінімальна оцінка – 15 балів, максимальна – 75 балів. LISA-AT отримала 98 % схвалення серед експертів LISA-учасників.

Висновки. Представлені попередні результати поточних міжнародних клінічних досліджень, новітні технології, запропонована програма навчання лікарів неонатологів підкреслюють розуміння неонатальною спільнотою значущості, важливості та користі сурфак-

тантної терапії у передчасно народжених дітей, демонструють необхідність розширення медичних показань призначення сурфактанту, зокрема пізнім недоношеним з РДС.

Сподіваємося, що висвітлена остання інформація щодо підходів до лікування дихальних розладів у пізніх недоношених дітей, попередніх результатів поточних міжнародних клінічних досліджень, підвищить професійну обізнаність лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів ВІТН пологових будинків і перинатальних центрів, і допоможе використовувати отримані знання на практиці.

Література:

1. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med.* 1971;284(24): 1333-40. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm197106172842401>
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)90489-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)90489-4)
3. Gyamfi-Bannerman C. The scope of the problem: the epidemiology of late preterm and early-term birth. *Semin Perinatol.* 2011;35(5):246-8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.05.013>
4. Kotecha SJ, Watkins WJ, Lowe J, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of early-term birth on respiratory symptoms and lung function in childhood and adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(11):1212-21. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23448>
5. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012;67(1):54-61. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200329>
6. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1): e20170266. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0266>
7. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – what do we know? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):66-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.11.001>
8. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6): e1562-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1737>
9. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among US singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.009>
10. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Munson ML; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Nat Vital Stat Rep.* 2007;56(6):1-103.
11. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief.* 2009;24:1-8.
12. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):323-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182255999>
13. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000297311.33046.73>
14. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukodu S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):607-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767050903229622>
15. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010;304(4):419-25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1015>
16. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita AT. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1288-95. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181fb7ece>
17. Mally PV, Hendricks-Muñoz KD, Bailey S. Incidence and etiology of late preterm admissions to the neonatal intensive care unit and its associated respiratory morbidities when compared to term infants. *Am J Perinatol.* 2013;30(5):425-32. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326989>
18. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4): 374.e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015>
19. Yurdakok M, Ozek E. Transient tachypnea of the newborn: the treatment strategies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3046-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811209023046>
20. Sun H, Xu F, Xiong H, Kang W, Bai Q, Zhang Y, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages. *Lung.* 2013;191(4):425-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9475-3>
21. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(19-20):283-8. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2003.10121>
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68. DOI: <https://doi.org/10.1159/000349928>
23. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, Paré E, Adamczak JE, Srinivas SK. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:491595. DOI: <https://doi.org/10.5402/2012/491595>
24. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, Guidicelli B, Gannerre M, Simeoni U. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(2):176-82. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733743>
25. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2005;331(7518):662. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38547.416493.06>
26. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):95-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000295898>
27. Poynter SE, LeVine AM. Surfactant biology and clinical application. *Crit Care Clin.* 2003;19(3):459-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(03\)00011-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(03)00011-3)
28. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology.* 2011;99(4):316-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000326619>
29. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol.* 2011;89(3):359-72. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0910538>
30. Surmeli-Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond. *Turk J Pediatr.* 2012;54(3):239-46.
31. Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Resp Rev.* 2004;5(Suppl A): S289-97. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1526-0542\(04\)90053-x](https://doi.org/10.1016/s1526-0542(04)90053-x)
32. Been JV, Zimmermann LJ. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. *Eur J Pediatr.* 2007;166(9):889-99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0501-4>

33. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009;94(3):78-83. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.153023>
34. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022;107(4):393-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322890>
35. Manley BJ, Kamlin COF, Donath S, Huang L, Birch P, Cheong JLY, et al. Intratracheal budesonide mixed with surfactant to increase survival free of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: study protocol for the international, multicenter, randomized PLUSS trial. Trials. 2023;24(1):320. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07257-5>
36. Breindahl N, Tolsgaard MG, Henriksen TB, Roehr CC, Szczapa T, Gagliardi L, et al. Curriculum and assessment tool for less invasive surfactant administration: an international Delphi consensus study. Pediatr Res. 2023;94(3):1216-24. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02621-2>

SURFACTANT THERAPY OF RESPIRATORY DISORDERS IN NEWBORNS: WHAT IS NEW? (LITERATURE REVIEW)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

The mainstay of treatment for respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants is the maintenance of constant positive airway pressure (CPAP) and the administration of surfactant. Nearly 50 years after the first clinical use of CPAP and 40 years of experience with surfactant administration in preterm infants, the essential questions of defining «who are the preterm infants with respiratory distress who have received CPAP and what is the real benefit of surfactant» remain unanswered. Many years of clinical research and professional discussions suggest the need to introduce surfactant therapy in the era of personalized medicine to improve its effectiveness, as individual patient needs and risk-benefit ratios may vary significantly in individual clinical cases. In an attempt to answer the above question in the context of modern optimal perinatal care, we offer a comprehensive overview of the latest innovations in surfactant therapy and current results of major clinical trials presented at the international scientific conferences – PAS, NPMF and SPIN, which took place in the first half of 2024.

The presented preliminary results of ongoing international clinical trials (SurfON, PLUSS) and the proposed training program for neonatologists (Delphi) emphasize the understanding of the neonatal community of the significance, importance and benefits of surfactant therapy in preterm infants, demonstrating the need to expand the medical indications for surfactant administration, particularly to late preterm infants with RDS.

The latest information on approaches to the treatment of respiratory disorders in late preterm infants, preliminary results of ongoing international clinical trials, will increase the professional awareness of neonatologists, pediatric anesthesiologists in NICUs and perinatal centers, and help to apply the knowledge gained in practice.

Key words: Preterm infants; Late Preterm Infants; Respiratory Distress Syndrome; Surfactant Therapy.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробіова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>



Надійшло до редакції 10.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.