

## Article/Review

# CURRENT STRATEGY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN NEWBORNS (literature review)

N.K.Khodjamova<sup>1</sup>  Z.Zh.Rakhmankulova<sup>1</sup>  M.K.Abdukadirova<sup>1</sup>  D.U.Khasanova<sup>1</sup>, G.K.Rustamova<sup>1</sup>

1. Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.

## Abstract.

Respiratory distress syndrome (P22.0; ICD-10) is a condition associated with lung immaturity and surfactant deficiency in neonates born prematurely. Treatment of RDS remains a key component of neonatal intensive care. The aim of the study was to analyze current treatment strategies for neonatal respiratory distress syndrome. Materials and methods of the study: scientific literature and methodological recommendations of foreign and domestic authors of recent years were analyzed. Study results: the prognosis for newborns who have received prenatal steroids, respiratory support, and exogenous surfactant therapy is favorable. Mortality is less than 10%, and in some studies, survival rates reach 98% when using advanced treatment methods. The evidence base for the updated recommendations and the emergence of some new positions require the implementation of a national protocol for the management of newborns with RDS, which will improve the quality of medical care for newborns and reduce mortality rates among premature infants and severe complications.

**Key words:** respiratory distress syndrome (RDS), premature infants, respiratory therapy, surfactant, prenatal steroid prophylaxis.

В настоящее время в неонатальной практике активно внедряются новые технологии выхаживания глубоко недоношенных детей, оптимизируются методы оказания им реанимационной помощи и интенсивной терапии с учетом гестационного возраста, и соответствующей морфофункциональной незрелости. Респираторный дистресс-синдром (P22.0; МКБ-10) является одним из состояний, связанных с незрелостью легких и дефицитом сурфактанта у новорожденных от преждевременных родов. Лечение РДС остается ключевым компонентом неонатальной интенсивной терапии. Современные пути оказания помощи при РДС основываются на обновленной шестой версии «Европейских рекомендаций по лечению РДС» 2022 года, подготовленной группой опытных европейских неонатологов и экспертов в области перинатального акушерства. Эти обновленные рекомендации содержат данные последних Кохрейновских систематических обзоров и медицинской литературы, критического анализа самых последних доказательств, доступных к концу 2022 года [23].

Оптимизация исходов для детей с РДС включает прогнозирование риска преждевременных родов, соответствующий перевод матери в перинатальный центр, а также антенатальная профилактика - надлежащее и своевременное использование дородовых стероидов. Научно обоснованное лечение, направленное на защиту легких, включает в себя начало неинвазивной респираторной поддержки с момента рождения, разумное использование кислорода, раннее введение сурфактанта, терапию кофеином, а также отказ от интубации и механической вентиляции, если это возможно. Также рассматривается общий уход за новорожденными с РДС, включающий сердечно - сосудистую поддержку и рациональное использование антибиотиков. Эффективность лечебных мероприятий оценивается снижением смертности, соответственно увеличением выживаемости и снижением осложнений типа синдрома утечки воздуха, случаев бронхолегочной дисплазии (БЛД) и отдаленных результатов психомоторного развития детей с РДС [26].

Лечение РДС требует координации между многочисленными командами врачей неонато-

логоў, респираторных терапевтов, медсестер, специалистов по питанию и клинических фармакологов. Квалифицированный респираторный терапевт необходим для управления широким спектром вентиляционных стратегий, используемых медицинской командой.

Пренатальная профилактика РДС при преждевременных родах.

Беременных высокого риска преждевременных родов до 30 недели гестации, чьи младенцы имеют повышенный риск развития респираторного дистресс-синдрома, рекомендуется транспортировать в родовспомогательные учреждения третьего уровня, где имеются соответствующие специалисты и оборудование [26].

Стратегии профилактики преждевременных родов включают в себя постельный режим, токолитики, дородовые глюко-кортикоиды (ГК). Кратковременное использование токолитиков может быть оправдано при необходимости завершения курса ГК, магнезиальной терапии и перевода женщины в перинатальный центр.

Показано проведение циркуляжа шейки матки, что является эффективным способом предотвращения преждевременных родов при однoplодных беременностях высокого риска [1].

Рекомендуется назначение сульфата магния женщинам с угрожающими преждевременными родами до 32 недель. с целью нейропротекции плода, Пренатальная терапия ГК рекомендуется всем беременным с угрозой преждевременных родов начиная от срока в 22 недель, при котором плод считается жизнеспособным и подлежит активной реанимации, до 34 недель беременности, как минимум за 24 часа до родов [15].

Клиническая значимость эффекта от парентерального введения первой дозы ГК беременной с угрозой преждевременных родов достигается уже через несколько часов. Оптимальным считается интервал от введения до родоразрешения до 7 суток. Всемирная организация здравоохранения рекомендует рассмотреть возможность проведения одного повторного курса ГК, если преждевременные роды не наступили в течение 7 дней после первого курса и если при этом сохраняется высокий риск преждевременных родов в течение следующих 7 дней. Один повторный курс ГК бетаметазона ацетата следует рассматривать для беременностей сроком <32 недель, если от первого курса прошло как минимум 1–2 недель, так как особенность фармакокинетики заключается в медленном высвобождении препарата в течение нескольких дней [11].

Один курс дородовых кортикоидов снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома и смерти новорожденного, тогда как исследование эффективности двукратного введения бетаметазона (с интервалом в 24ч, стандартный режим) показало только снижение потребности в сурфактанте на 2,5%, но смертность и другие значимые исходы не различались [19].

Меры по предупреждению преждевременных родов принципиально не имеют отличий от предыдущих рекомендаций и включают профилактику подростковой беременности, интергравидарные интервалы достаточной длительности, профилактику необоснованных кесаревых сечений, ранний скрининг преэклампсии и лечение женщин из группы высокого риска преэклампсии.

#### Рекомендации

Матерей с высоким риском преждевременных родов <28-30 недель гестации следует переводить в перинатальные центры, имеющие опыт ведения РДС.

У женщин с симптомами преждевременных родов следует рассмотреть возможность определения длины шейки матки и точного измерения биомаркеров, чтобы предотвратить не нужное применение токолитических препаратов и/или дородовых стероидов.

Клиницисты должны предложить один курс дородовых кортикоидов всем женщинам с высоким риском преждевременных родов, начиная с момента, когда беременность считается потенциально жизнеспособной, и до 34 полных недель беременности, в идеале - не менее чем за 24 часа до родов.

При угрожающих преждевременных родах до 32 недель беременности можно провести один повторный курс стероидов, если первый курс был проведен не менее чем за 1-2 недели до этого.

Рекомендуется назначение сульфата магния женщинам с угрожающими преждевременными родами до 32 недель.

Клиницистам следует рассмотреть возможность краткосрочного применения токолитических препаратов при преждевременной беременности для завершения курса пренатальных кортикоэстериоидов и/или своевременного перевода беременной в перинатальный центр.

Стабилизация состояния новорожденного в родильном зале.

Обновлены рекомендации по пережатию пуповины, если клиническая ситуация позволяет, пережатие пуповины необходимо выполнять как минимум через 30-60 с после рождения. Сцеживание пуповины (milking) в целях гемодинамических преимуществ рекомендуется проводить только при невозможности отсроченного пережатия, у новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) >28 недель, по мере накопления данных эта рекомендация подлежит пересмотру.

Для оптимизации оксигенации и вентиляции может потребоваться мониторинг газов крови. В идеале новорожденные проходят мониторинг газов крови из пупочного или периферического артериального катетера, установленного с использованием стерильной техники установки. Парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) поддерживается в пределах от 50 до 80 мм рт. ст., а парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) - в пределах от 40 до 55 мм рт. ст. при  $\text{pH} > 7,25$ . Неинвазивная пульсоксиметрия в настоящее время является стандартом для мониторинга насыщения кислородом ( $\text{SaO}_2$ ).

Мониторинг новорожденного в родильном зале

Применение постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) в родильном зале у детей с сохранным спонтанным дыханием уменьшает повреждение легких и частоту случаев БЛД в сравнении с интубацией трахеи [18]. Традиционно используется стартовый уровень CPAP 5–6 см вод.ст. при помощи лицевой маски, однако нет достаточных доказательств использования именно такого уровня давления [3]. Продленное раздувание легких не показало преимуществ, однако есть доказательства вреда у новорожденных ГВ <28 недель, эта методика не рекомендуется для рутинного применения.

Обязательны подогрев и увлажнение кислородно-воздушной смеси, используемой для стабилизации. Использование теплосберегающих пластиковых пакетов и шапочек рекомендованы для недоношенных детей с ГВ до 32 недель, что является профилактикой ВЖК.

Мониторинг в родильном зале включает также оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровень сатурации ( $\text{SaO}_2$ ), которая в норме плавно повышается в течение первых 10 мин жизни [24]. Сохраняется рекомендация по достижению и контролю целевых значений  $\text{SaO}_2$  в течение первых 5 мин после рождения. К 5-й минуте жизни сатурация как минимум 80%–85% и ЧСС>100 должны быть достигнуты, в противном случае повышается риск последующей ИВЛ и летального исхода [12].

Также в настоящих рекомендациях, предложено использовать начальную  $\text{FiO}_2$  -0,30 для детей с ГВ менее 28 недель, 0,21–0,30 для детей с ГВ 28–31 недель, 0,21 для детей с ГВ 32 недель и старше. Корректировка  $\text{FiO}_2$  в большую или меньшую сторону должна проводиться под контролем пульсоксиметрии. Клинические преимущества использование электрокардиографии (ЭКГ) для мониторинга ЧСС в родильном зале остается дискуссионным вопросом, поскольку необходимая для определения лечебной тактики аускультативная оценка ЧСС обычно не представляет сложностей (достаточно дифференцировать ЧСС <60 и >100 в минуту).

Неизменным остается показание для интубации в родильном зале детей с длительным апноэ любого генеза и брадикардией, несмотря на вентиляцию с положительным давлением через маску или назальные канюли.

Рекомендации

Если клиническое состояние позволяет, отложите пережатие пуповины как минимум на 60 с., только если не представляется возможным, рассмотрите возможность доения (milking) пуповины у младенцев с ГВ >28 недель.

Т-система для вспомогательной вентиляции легких предпочтительнее, чем мешок Амбу и маска.

Спонтанное дыхание недоношенных детей должно быть стабилизировано с помощью СРАР. По общему мнению экспертов, начинать следует с давления СРАР не менее 6 см Н2О и пикового инспираторного давления 20-25 см Н2О.

Кислород для реанимации должен контролироваться. Используйте начальное значение FiO2 0,30 для детей со сроком гестации менее 28 недель; 0,21-0,30 для детей со сроком гестации 28-31 неделя; 0,21 для детей со сроком гестации 32 недели и выше. Корректировка FiO2 в большую или меньшую сторону должна проводиться на основании данных пульсоксиметрии. SaO2 80% или более и частота сердечных сокращений >100/мин должна быть достигнуты в течение 5 минут.

Интубацию следует проводить только у младенцев, не реагирующих на СРАР.

Пластиковые пакеты / пленка под лучистыми обогревателями и увлажненным газом должны использоваться во время стабилизации состояния младенцев на сроке беременности менее 32 недель, чтобы снизить риск гипотермии и ВЖК. Гипертермии также следует избегать.

Методы терапии экзогенным сурфактантом

Основным методом раннего терапевтического метода лечения РДС является заместительная терапия сурфактантом. Сурфактант должен быть введен прямо в трахею. Предпочтительным методом введения экзогенного сурфактанта у ребёнка, находящегося на спонтанном дыхании с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, является использование тонкого катетера на фоне СРАР/NIPPV (назальная перемежающаяся вентиляция с положительным давлением). Этот метод, известен, как менее инвазивное (LISA) или минимально инвазивное введение сурфактанта (MIST) [6].

Исследования показали, что сурфактант, введенный на ранних стадиях заболевания, работает лучше, чем на поздних [3]. Сурфактант, введенный в течение 30-60 минут после рождения недоношенного новорожденного, приносит значительную пользу: ускоряет созревание сурфактанта, снижает риск пневмоторакса и интерстициальной эмфиземы, существенно уменьшает потребность в ИВЛ, что приводит к снижению летального исхода и БЛД, а также к снижению ВЖК в сравнении с методом «интубация – введение сурфактанта – экстубация» (IN-SUR-E). Большинство аспектов сурфактантной терапии проанализировано во множестве моноцентровых исследований, которые были объектом систематических обзоров. Введение сурфактанта при помощи ларингеальной маски может быть использовано у новорожденных с массой тела >1000 г.

У новорожденных с умеренными проявлениями РДС использование СРАР может компенсировать недостаточность сурфактанта и позволит избежать нежелательных эффектов, связанных с ларингоскопией и интубацией, известно, что к возрасту 48–72 ч жизни течение РДС обычно характеризуется клиническим улучшением.

В настоящее время в Европе доступны натуральные препараты сурфактанта животного происхождения:

- Берактант (Survanta): модифицированный натуральный сурфактант, приготовленный из измельченных бычьих легких. Объем берактанта в рекомендуемой дозе 100 мг/кг, что составляет 4 мл/кг.

- Бовактант (Alveofact) в рекомендуемой дозе 50 мг/кг, что составляет 1,2 мл/кг.

- Порактант альфа (Curosurf): модифицированный природный сурфактант, полученный из измельченного экстракта легких свиньи. Объем порактанта альфа в рекомендуемой дозе 100–200 мг/кг, что составляет 1,25–2,5 мл/кг.

-Синтетический сурфактант: находится на стадии клинического испытания. Не существует клинически значимых преимуществ использования одного вида сурфактанта перед другим при применении его в одинаковых дозах [21].

Однако по результатам мета-анализа использование порактанта альфа в стартовой дозе 200 мг/кг приводит к значительному снижению уровня смертности и уменьшению потребности в повторном введении при лечении недоношенных с РДС в сравнении с дозой 100 мг/кг порактанта альфа и в сравнении с бычьим сурфактантом (берактантом).

Порактант альфа является препаратом с наибольшей концентрацией фосфолипидов в

1 мл раствора. По данным литературы разные дозировки порактанта альфа не одинаковы по своей эффективности. Рекомендуемая стартовая дозировка составляет 200 мг/кг. Она является более эффективной по сравнению с 100 мг/кг [13].

Согласно рекомендациям Европейского консенсуса, сурфактант назначается незрелым детям с  $\text{FiO}_2 > 0,3$  при нахождении на СРАР с давлением как минимум  $\geq 6$  см вод.ст. Для младенцев, у которых риск развития бронхолегочной дисплазии очень высок, можно рассмотреть возможность применения ингаляционного будесонида. Также разрабатываются препараты сурфактанта с будесонидом, предполагается, что они будут снижать частоту развития БЛД [25].

#### Рекомендации

Если недоношенный ребенок на сроке беременности менее 30 недель нуждается в интубации для стабилизации состояния, ему следует ввести сурфактант.

Младенцам с РДС, нуждающимся в лечении, следует вводить препарат сурфактанта животного происхождения.

LISA - предпочтительный метод введения сурфактанта для спонтанно дышащих детей на СРАР.

Сурфактант через ларингеальную маску может быть использован для более зрелых младенцев весом более 1000 г.

Начальная доза 200 мг/кг порактанта альфа лучше, чем 100 мг/кг порактанта альфа или 100 мг/кг берактанта для заместительной терапии сурфактантом.

Сурфактант следует вводить на ранних стадиях заболевания. Предлагаемый протокол предусматривает лечение детей с РДС, когда  $\text{FiO}_2 > 0,30$  при давлении СРАР  $\geq 6$  см  $\text{H}_2\text{O}$  или если УЗИ легких указывает на необходимость введения сурфактанта.

Вторую, а иногда и третью дозу сурфактанта следует вводить, если имеются постоянные признаки РДС, такие как постоянная высокая потребность в кислороде, и исключены другие причины нарушения дыхания.

#### Вспомогательная вентиляция новорожденного после стабилизации

Целью вспомогательной вентиляции является уменьшение ателектаза путем обеспечения постоянного положительного давления в дыхательных путях. В настоящее время предпочтительной стратегией является раннее начало непрерывного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) с селективным введением сурфактанта [2]. Неинвазивные методы респираторной поддержки предпочтительнее инвазивной вентиляции, поскольку они снижают риск смертности и бронхолегочной дисплазии (БЛД) по сравнению с инвазивной вентиляцией с сурфактантом или без него [10].

Если у новорожденных сохраняется адекватная дыхательная динамика с  $\text{FiO}_2 < 0,3$ , следует планировать прекращение введения сурфактанта и переход на СРАР. Необходимо следить за насыщением кислородом ( $\text{SaO}_2$  от 90 до 94%), терморегуляцией (36,5-37,50C), а также за состоянием водно-электролитного баланса и питания [24].

Необходимо иметь четкие критерии показателей пульсоксиметрии для сигнала тревоги, чтобы предотвратить колебания оксигенации и избежать гипоксемии или гипероксемии. Шведское исследование подтвердило, что снижение целевых значений сатурации связано с меньшей частотой ретинопатии недоношенных (РПН), но с большим риском некротического энтероколита (НЭК) и более высокой смертностью [22].

#### Рекомендации

1. У недоношенных детей, получающих кислород, целевой уровень сатурации должен составлять от 90 до 94%.

2. Пределы сигнала тревоги должны быть установлены на уровне 89% и 95%.

3. Использовать протоколы обследования и лечения недоношенных детей на предмет ретинопатии недоношенных детей.

#### Респираторная поддержка:

Непрерывное положительное давление в дыхательных путях (СРАР) успешно применяется уже более 50 лет для стабилизации состояния недоношенных детей во всех странах мира

[16]. CPAP улучшает объем легких, особенно функциональную остаточную емкость. Повышенное положительное давление в дыхательных путях улучшает оксигенацию, уменьшает апноэ и снижает работу дыхания. Таким образом, CPAP рекомендуется в качестве первого выбора для первичной и вторичной респираторной поддержки [9].

Назальный CPAP является первоначальным вмешательством у недоношенных детей с РДС или риском на РДС без дыхательной недостаточности. В исследовании SUPPORT (Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial) младенцы, получавшие CPAP, имели такие же показатели, как и младенцы, получавшие профилактическую терапию сурфактантом наряду с механической вентиляцией [8], а у тех, кто получал CPAP в ранние сроки, потребность в терапии сурфактантом была ниже. Кроме того, при использовании CPAP снизилась частота возникновения БЛД [5].

CPAP - это дополнительная терапия, назначаемая после сурфактанта, если не требуется длительная вспомогательная вентиляция. Использование назального CPAP после первоначальной терапии сурфактантом было успешным у младенцев.

Давление в CPAP обычно устанавливается в диапазоне от 5 до 9 см H<sub>2</sub>O, более высокое давление улучшает оксигенацию, но потенциально повышает риск пневмоторакса. Повышение давления в дыхательных путях дает ряд преимуществ, включая, поддержание расширения легких и предотвращение экспираторного альвеолярного коллапса, снижение частоты апноэ, повышение функциональной остаточной емкости и снижение работы дыхания.

CPAP может использоваться после экстубации у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом для предотвращения ателектаза и для профилактики апноэ у недоношенных детей. Целью терапии пациентов с респираторным дистресс-синдромом является поддержание pH 7,25-7,4, парциального давления кислорода (PaO<sub>2</sub>) 50-70 мм. рт. ст. и давления углекислого газа (PCO<sub>2</sub>) 40-65 мм. рт. ст. в зависимости от клинического состояния новорожденного.

Однако в клинических испытаниях все чаще тестируются альтернативные режимы не инвазивной вентиляции (НИВ), которые противопоставляются CPAP.

Двухуровневый CPAP, Duo-PAP или BIPAP - это варианты между CPAP и IPPV, которые используют низкую разницу давления между инспираторной и экспираторной фазами при PIP 9-11 см H<sub>2</sub>O с частотой около 20-40 в минуту и длительным временем инспирации до 1,0 секунды. Нет доказательств того, что BIPAP дает какие-либо преимущества перед CPAP, и любые клинические различия могут просто отражать более высокое общее среднее давление в дыхательных путях.

Назальная вентиляция с прерывистым положительным давлением (NIPPV) превосходит CPAP по снижению частоты неудач при экстубации и необходимости интубации у недоношенных детей, а по стоимости и безопасности не отличается [14]. Основное различие между NIPPV и CPAP заключается в том, что NIPPV требует использования аппарата искусственной вентиляции легких для обеспечения вентиляции под положительным давлением, в то время как CPAP может использовать менее дорогое устройство, для создания соответствующего давления.

Высокопоточная назальная канюли (HFNC) также используются в некоторых центрах в качестве альтернативы CPAP для обеспечения вентиляции новорожденных с РДС под положительным давлением. Как показало клиническое исследование Робертса и др., HFNC уступает CPAP [17].

В ходе клинических испытаний было отмечено, что HFNC в целом эквивалентна CPAP для детей старше 28 недель, выходящих из МВ, при большей простоте использования, большую удовлетворенность родителей и медперсонала и меньшей травматизации носа [12].

Вероятно, в ближайшие годы произойдет дальнейшее усовершенствование НИВ. Улучшенная синхронизация с собственными дыхательными усилиями ребенка может стать центральным элементом современной вентиляционной поддержки.

#### Рекомендации

CPAP или NIPPV следует начинать с самого рождения у всех детей менее 30 недель с

риском РДС, которым не требуется интубация для стабилизации состояния.

Оптимальным методом лечения детей с РДС считается НИВ с ранним введением сурфактанта по методике LISA.

Система, обеспечивающая СРАР, не имеет большого значения; однако в качестве интерфейса должны использоваться короткие биназальные канюли или маска с начальным давлением около 6-8 см  $H_2O$ .

Аппараты ВИРАР не дают преимуществ по сравнению только с СРАР. Однако синхронизированная NIPPV, если она подается через аппарат искусственной вентиляции легких, может уменьшить потребность в вентиляции или повторной вентиляции после экстубации и может снизить риск БЛД.

HFNC может использоваться в качестве альтернативы СРАР для некоторых детей, с преимуществом меньшей травмы носа, при условии, что центры имеют доступ к СРАР или NIPPV для тех, кто не может использовать этот режим.

#### Механическая вентиляция (МВ)/Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

Около половины детей в возрасте до 28 недель нуждаются в ИВЛ и, соответственно, обречены на худшие исходы заболевания. Новорожденным детям, после стабилизации состояния, которые не отвечают на СРАР, у которых развивается респираторный ацидоз ( $pH < 7,2$  и  $PaCO_2 > 60-65$  мм рт. ст.), гипоксемия ( $PaO_2 < 50$  мм рт. ст. или  $FiO_2 > 0,40$  при СРАР) или наблюдается тяжелое апноэ, им показана эндотрахеальная интубация и механическая вентиляция.

Цели механической вентиляции включают обеспечение адекватной респираторной поддержки при сбалансированном риске баротравмы, волютравмы и токсичности кислородной терапии. Высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV) и высокочастотная струйная вентиляция (HFJV) часто используются в качестве вспомогательных методов, но при этом существует риск пневмоторакса. Другие стратегии включают эмпирическое использование высокочастотной вентиляции у экстремально недоношенных младенцев для минимизации повреждения легких.

Имеется четкая связь между длительностью ИВЛ через эндотрахеальную трубку и развитием БЛД, а также неблагоприятным неврологическим исходом. У младенцев, которые через 1-2 недели все еще находятся на МВ, следует рассмотреть возможность облегчения экстубации с помощью короткого курса низких или очень низких доз дексаметазона. Для младенцев, у которых риск развития бронхолегочной дисплазии очень высок, можно рассмотреть возможность применения ингаляционного будесонида.

Профилактический прием гидрокортизона в низких дозах в течение 10-15 дней после рождения также повышает шансы на выживание без БЛД и снижает потребность в лечении открытого легочного артериального протока [20].

Крупнейшее исследование ингаляционного будесонида показало необъяснимую более высокую смертность в группе, получавшей ингаляционные стероиды, что заставляет с осторожностью рекомендовать рутинную профилактику ингаляционными стероидами.

#### Рекомендации

МВ/ИВЛ следует использовать у младенцев с РДС, когда другие методы респираторной поддержки не дали результатов. Продолжительность ИВЛ должна быть минимальной.

При отлучении от ИВЛ разумно допускать умеренную степень гиперкапнии, если  $pH$  остается выше 7,22. Не допускайте  $PaCO_2 < 35$  мм рт. ст. при проведении ИВЛ, чтобы уменьшить травму мозга.

Для облегчения экстубации у детей, которые остаются на ИВЛ через 1-2 недели, следует рассмотреть возможность короткого курса дексаметазона в низкой дозе.

#### Поддерживающий уход

Метилксантины являются стимуляторами дыхания, и терапия кофеином в настоящее время является общепризнанным аспектом респираторной помощи новорожденным.

Недоношенным детям в гестационном возрасте <32 недель с апноэ может потребоваться терапия кофеином цитратом (нагрузочная доза 20 мг/кг с переходом на поддерживающую

5–10 мг/кг в сутки) для усиления деятельности дыхательного центра, улучшения использования СРАР и для снижения риска перевода на ИВЛ. Постепенное увеличение дозировки с 5 до 8 мг/кг/сут в течение нескольких недель может дать наилучшие шансы на сохранение терапевтического эффекта [15].

Профилактика кофеином при более раннем лечении получила широкое распространение на основании данных когортных исследований, поскольку более раннее лечение ассоциируется с лучшими исходами. Среди детей, получавших кофеин, наблюдалась низкая частота БЛД и более ранняя экстубация. Последующее наблюдение в течение 18 месяцев показало, что у получавших кофеин исход был лучше - меньше количество смертей и случаев церебральной недостаточности и когнитивных расстройств [7].

Кофеин (20 мг/кг на нагрузку, 5-10 мг/кг на поддержание) следует использовать для облегчения отлучения от МВ. Раннее назначение кофеина может быть рассмотрено для детей с высоким риском необходимости проведения ИВЛ или находящихся на ИВЛ.

Оптимальное управление жидкостью и электролитами имеет решающее значение при начальном течении РДС. Необходим тщательный мониторинг гематологических показателей и электролитов, в идеале с использованием очень малых объемов крови. Некоторым новорожденным может потребоваться объемная реанимация с использованием кристаллоидов, а также вазопрессоров для лечения гипотонии. Корректировка проводится индивидуально в зависимости от баланса жидкости по диурезу, изменению массы тела (умеренная убыль массы тела в раннем неонатальном периоде является нормальным явлением) и уровня электролитов в сыворотке крови, также тщательно контролируются уровень глюкозы в крови, чтобы не допустить дисбаланса. Электролиты следует добавлять, только после мочеиспускания у пациента, и в соответствии с оценкой уровня электролитов в сыворотке крови.

Парентеральное питание должно быть начато немедленно, поскольку энтеральное питание вначале ограничено. Раннее начало введения (с 1-го дня) более высоких уровней парентеральных аминокислот приводит к меньшей постнатальной недостаточности роста и увеличению положительного белкового баланса. Материнское молоко является оптимальным субстратом энтерального питания у новорожденных со стабильными показателями центральной гемодинамики. Для стабильных младенцев можно рано начать вводить небольшое количество (0,5-1 мл/кг/ч) грудного молока для начала энтерального питания, в соответствии с национальными протоколами [27].

Регулирование температуры: гипотермия увеличивает потребление кислорода, что еще больше ухудшает состояние новорожденных с РДС, родившихся преждевременно. Поэтому нельзя допускать гипотермии у новорожденных с РДС во время родов, реанимации и транспортировки. Уход за такими пациентами проводится в нейтральной тепловой среде, используя инкубатор с двойными стенками, с относительно высокой влажностью. Переодические контакт «кожа к коже» также являются эффективным средством поддержания температуры, его следует поощрять, поскольку он улучшает показатели роста и грудного вскармливания у младенцев очень низкой массой тела [17].

#### Назначение антибиотиков

Антибиотики назначают детям с РДС до того момента, пока сепсис не будет исключен. Наиболее часто применяется эмпирическая антибактериальная терапия - это ампициллин или пенициллин в комбинации с аминогликозидом. Антибиотикотерапия должна быть закончена через 2-5 дней при отсутствии клинико-лабораторных данных, если посевы крови отрицательные и не установлено никаких достоверных материнских факторов риска. Антибактериальная терапия базируется на национальном протоколе по бактериальному сепсису новорожденных [27].

#### Рекомендации

1. Температура тела должна постоянно поддерживаться в пределах 36,5-37,5°C.
2. Большинству детей следует начинать внутривенное введение жидкостей в объеме 70-80 мл/кг/день в увлажненном инкубаторе, хотя некоторым очень незрелым детям может потребоваться больше.

3. Парентеральное питание должно быть начато с рождения. Аминокислоты 1,5-2 г/кг/сут следует начинать с 1-го дня и быстро наращивать до 2,5-3,5 г/кг/сут. Липиды 1-2 г/кг/день следует начинать с 1-го дня и быстро наращивать до 4,0 г/кг/день по мере переносимости.

4. Энтеральное питание материнским молоком должно быть начато с первого дня, если ребёнок гемодинамически стабилен.

5. У младенцев с РДС антибиотики следует применять с осторожностью и прекращать их приём как можно раньше.

#### Кровообращение и анемия

Для предупреждения неблагоприятных исходов РДС важно оценивать состояние кровообращения ребёнка, контролируя частоту сердечных сокращений, периферическую перфузию и артериальное давление. Положительное влияние на уровень АД новорожденного после рождения достигается при пренатальном использовании ГК матери, отсроченном пережатии пуповины и поддержании самостоятельного дыхания. Терапия гипотензии рекомендуется при наличии признаков нарушенной тканевой перфузии: олигурии, ацидоза, увеличении времени наполнения капилляров (появлении «симптома бледного пятна»).

Поддержание целевого уровня гемоглобина у новорожденных с РДС является важным компонентом терапии. Отсроченное пережатие пуповины является технологией, отвечающей этой цели.

Анемию можно свести к минимуму применяя эритропоэтин и препараты железа у крайне недоношенных новорожденных.

#### Рекомендации

1. Лечение гипотонии рекомендуется при наличии признаков плохой перфузии тканей, таких как олигурия, ацидоз и плохое наполнение капилляров.

2. Если принято решение о фармакологическом закрытии гемодинамически значимого легочного артериального протока, можно использовать индометацин, ибупрофен или парацетамол с одинаковой эффективностью. Парацетамол предпочтительнее при наличии тромбозитопении или опасений по поводу функции почек.

3. Пороговые значения для переливания эритроцитов у младенцев установлены национальными протоколами (2024).

#### Заключение

Прогноз для новорожденных, получивших дородовые стероиды, респираторную поддержку и экзогенную сурфактантную терапию, благоприятный. Смертность составляет менее 10 %, а в некоторых исследованиях выживаемость достигает 98 % при использовании передовых методов лечения. Повышенная выживаемость в развитых странах резко отличается от выживаемости младенцев, не получавших вмешательства, в странах с низким уровнем дохода, где смертность недоношенных детей с РДС значительно выше, иногда приближаясь к 100%. При адекватной вентиляционной поддержке в конечном итоге начинается выработка сурфактанта, а после начала выработки сурфактанта вместе с началом диуреза РДС улучшается в течение 4 или 5 дней. Нелеченая болезнь, приводящая к тяжелой гипоксемии в первые дни жизни, может привести к полиорганной недостаточности и смерти.

Доказательная база обновленных рекомендаций, появление некоторых новых позиций, требует внедрения национального протокола по ведению новорожденных с РДС, что позволит повысить качество медицинской помощи новорожденным и снижению показателей смертности недоношенных детей и тяжелых осложнений.

#### List of references

- [1] Alfirevic Z., Stampalija T., Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2017; CD008991
- [2] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines // Pediatrics. 2004 Sep; 114(3): 874-7.
- [3] Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory

distress syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2012; CD001456

[4] Bamat N., Fierro J., Mukerji A., Wright C.J., Millar D., et al. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2021; 11 (11): CD0127

[5] Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth // Pediatrics. 2014 Jan; 133(1): 171-4.

[6] Dargaville P.A., Kamlin C.O.F., Orsini F., Wang X., De Paoli A.G., Kanmaz Kutman H.G. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome: the OPTIMIST-A randomized clinical trial // JAMA. 2021; 2478-87

[7] Davis P.G., Schmidt B., Roberts R.S., Doyle L.W., Asztalos E., Haslam R. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups // J Pediatr. 2010; 382-7

[8] Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C., Rich W., Gantz M.G., Laptook A.R., Yoder B.A., Faix R.G., Das A., Poole W.K., Donovan E.F., Newman N.S., Ambalavanan N., Frantz ID., Buchter S., Sánchez PJ., Kennedy KA., Laroia N., Poindexter B.B., Cotten C.M., Van Meurs K.P., Duara S., Narendran V., Sood B.G., O'Shea T.M., Bell E.F., Bhandari V., Watterberg K.L., Higgins R.D. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // N Engl J Med. 2010 May 27; 362(21): 1970-9.

[9] Ho J.J., Subramaniam P., Davis P.G. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 04; 2015(7): CD002271

[10] Ho J.J., Subramaniam P., Davis P.G. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 15; CD002271

[11] Jobe A.H., Kemp M., Schmidt A., Takahashi T., Newnham J., et al. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose // Pediatr Res. 2021; 318-325.

[12] Kapadia V., Oei J.L., Finer N., Rich W., Rabi Y., Wright I.M. Outcomes of delivery room resuscitation of bradycardic preterm infants: a retrospective cohort study of randomised trials of high vs low initial oxygen concentration and an individual patient data analysis // Resuscitation. 2021; 209-217.

[13] Lanciotti L., Correani A., Pasqualini M., Antognoli L., Dell'Orto V.G., Giorgetti C. Respiratory distress syndrome in preterm infants of less than 32 weeks: what difference does giving 100 or 200 mg/kg of exogenous surfactant make // Pediatr Pulmonol. 2022; 2067-73

[14] Lemyre B., Laughon M., Bose C., Davis P.G. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2016; CD005384.

[15] Norman M., Piedvache A., Borch K., Huusom L.D., Bonamy A.E., et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort // JAMA Pediatr. 2017; 678-686

[16] Ramaswamy V.V., Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Shaik N.B., Pullattayil S.A.K., Cavallin F. Delivery room CPAP in improving outcomes of preterm neonates in low-and middle-income countries: a systematic review and network meta-analysis // Resuscitation. 2022; 250-63.

[17] Roberts C.T., Owen L.S., Manley B.J., Froisland D.H., Donath S.M., Dalziel K.M., Pritchard M.A., Cartwright D.W., Collins C.L., Malhotra A., Davis P.G. HIPSTER Trial Investigators. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants // N Engl J Med. 2016 Sep 22; 375(12): 1142-51.

[18] Subramaniam P., Ho J.J., Davis P.G. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 10 (10): CD 001243

[19] Schmitz T., Doret-Dion M., Sentilhes L., Parant O., Claris O., Renesme L. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial // Lancet. 2022; 592-604

[20] Shaffer M.L., Baud O., Lacaze-Masmonteil T., Peltoniemi O.M., Bonsante F., Watterberg K.L.

Effect of prophylaxis for early adrenal insufficiency using low-dose hydrocortisone in very preterm infants: an individual patient data meta-analysis // J Pediatr. 2019;136–42.

[21] Singh N., Halliday H.L., Stevens T.P., Suresh G., Soll R., Rojas-Reyes M.X. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 21; 12: CD010249.

[22] Söderström F., Normann E., Holmström G., Larsson E., Ahlsson F., Sindelar R. Reduced rate of treated retinopathy of prematurity after implementing lower oxygen saturation targets // J Perinatol. 2019; 409–14

[23] Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., Hallman M., Klebermass-Schrehof K., et al. European Consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. Neonatology. 2023;120(1):3–23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528914>

[24] Tzyy-Rong Huang, Hsiu-Lin Chen, Shu-Ting Yang, Pin-Chun Su, Hao-Wei. The Outcomes of Preterm Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome Treated by Minimally Invasive Surfactant Therapy and Non-Invasive Ventilation // Chung. Biomedicines. 2024; 838.

[25] Lenyushkina A.A., Andreev A.V., Ionov O.V., Zubkov V.V. Review of recommendations for the care of newborns with respiratory distress syndrome // Neonatology: news, opinions, training. 2024; 12(1): 84-99. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-84-99>

[26] National guidelines on neonatology adopted in medical institutions of the healthcare system of the Republic of Uzbekistan. Tashkent. 2017; 237.