

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО  
Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т. Е.  
Проверил: к.м.н., доцент Педанова Е. А.

Реферат

«Европейский консенсус по ведению респираторного дистресс-синдрома.  
Обновление 2019 года.»

Выполнил: врач-ординатор Душанина М. О.

Красноярск  
2019 г

от  
11.06.19  
Тедос  
13.06.19

## Содержание

<u>Актуальность.....</u>	<u>4</u>
<u>Введение.....</u>	<u>4</u>
<u>Наблюдение за беременной женщиной.....</u>	<u>5</u>
<u>Стабилизация в родильном зале.....</u>	<u>6</u>
<u>Терапия сурфактантом.....</u>	<u>8</u>
<u>Методы введения сурфактанта.....</u>	<u>9</u>
<u>Когда применять сурфактант?.....</u>	<u>9</u>
<u>Препараты сурфактанта.....</u>	<u>10</u>
<u>Концентрация кислорода после стабилизации.....</u>	<u>11</u>
<u>Неинвазивная респираторная поддержка\.....</u>	<u>11</u>
<u>Стратегии ИВЛ.....</u>	<u>13</u>
<u>Допустимая гиперкапния.....</u>	<u>14</u>
<u>Кофеинотерапия.....</u>	<u>14</u>
<u>Постнатальные стероиды.....</u>	<u>15</u>
<u>Боль и седация.....</u>	<u>15</u>
<u>Мониторинг и поддерживающий уход.....</u>	<u>16</u>
<u>Контроль температуры.....</u>	<u>16</u>
<u>Антибиотики.....</u>	<u>17</u>
<u>Дотация жидкости и нутритивная поддержка.....</u>	<u>17</u>
<u>Оценка артериального давления и перфузии.....</u>	<u>18</u>
<u>Разнообразные аспекты.....</u>	<u>19</u>
<u>Резюме рекомендаций.....</u>	<u>19</u>
<u>Список литературы.....</u>	<u>22</u>

**Список сокращений:**

A/C - режим ИВЛ «assist control»

IMV - режим принудительной ИВЛ

Р<sub>exp</sub> - пиковое давление в конце выдоха

P<sub>ip</sub> - пиковое давление на вдохе

SIMV - режим синхронизированной перемежающейся принудительной ИВЛ

SpO<sub>2</sub> - сатурация, насыщение крови кислородом, измеряемое методом пульсоксиметрии

V<sub>t</sub> - дыхательный объем

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

МАР - среднее давление в дыхательных путях

НЭК - некротизирующий энтероколит

ОНМТ - очень низкая масса тела

РДС - респираторный дистресс-синдром

CPAP - (continuous positive airway pressure) метод респираторной терапии - постоянное давление в дыхательных путях

T<sub>c</sub>CO<sub>2</sub> и T<sub>c</sub>O<sub>2</sub> – транскутанное измерение уровня углекислого газа и кислорода в крови

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела

ЭТТ - эндотрахеальная трубка

## Актуальность

Тактику по ведению респираторного дистресс-синдрома (РДС) клиницисты должны постоянно пересматривать. Вышло в свет 4-ое обновление «Европейского консенсуса по ведению РДС» на основе доступной в литературе информации до конца 2018 года.

Оптимизация исходов для детей с РДС включает в себя прогнозирование риска преждевременных родов, перенаправление беременных женщин в перинатальные центры, своевременное использование антенатальных стероидов. Тактика ведения в родовом зале стала более обоснованной, стратегии защиты легких, включая СРАР и титрование кислорода, должны обеспечиваться сразу после рождения. Сурфактант-терапия является важнейшей вехой ведения РДС и новые протоколы его применения рекомендуют раннее введение, что снижает риск механической вентиляции. Ведение детей на неинвазивной респираторной поддержке получило свое дальнейшее развитие, благодаря чему снижается стресс у ребенка и уменьшается риск хронических заболеваний легких, при использовании кофеина сокращается продолжительность механической вентиляции, по-прежнему актуальны постнатальные стероиды. Протоколы по оптимизации ухода за новорожденными с РДС важны для достижения наилучшего результата и связаны с тщательным температурным контролем, оптимизацией парентерального и энтерального питания, поддержанием адекватной перфузии и разумным применением антибиотиков.

## Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) остается значительной проблемой у недоношенных детей, хотя тактика ведения успешно развивается в течение многих лет, что привело к улучшению выживаемости глубоко недоношенных детей, но с нежелательными показателями бронхолегочной дисплазии (БЛД), частично из-за сокращения использования постнатальных стероидов [1]. Клинические рекомендации по РДС были впервые опубликованы в 2007 году и обновлены в 2010, 2013 и 2016 гг. и одобрены Европейским обществом исследований в области педиатрии [2-5].

Потенциально, рекомендации могут быть использованы в любой стране, где клиницисты имеют доступ ко всем ресурсам и обладают опытом оказания новорожденным современной интенсивной терапии.

Дефицит сурфактанта приводит к дыхательной недостаточности вскоре после рождения, классическое клиническое описание РДС изменилось ввиду изменения методов лечения на протяжении многих лет. Рентгенологическая картина «матового стекла с воздушными бронхограммами» в настоящее время наблюдается редко из-за ранней терапии сурфактантом и применением постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР). Определение, основанное на анализе газов крови также менее актуально, поскольку врачи перешли к более прагматичному подходу к терапии сурфактантом, основанному на клинической оценке работы дыхания и фракции вдыхаемого кислорода.

Трудно оценить количество детей с истинным РДС. Из 8 156 детей в Европе, данные о которых были представлены в Вермонт Оксфордской Сети в 2017 году, диагноз РДС был у 80% детей в сроке гестации 28 недель, и увеличивался до 90% к 24 неделе гестации [7].

Сурфактант получали до 55% детей с ОНМТ, 27% в род.зале и 29% в течение 2 часов после рождения, из предположения о том, что профилактическое введение сурфактанта еще применяется.

БЛД диагностирована у 18% детей с ОНМТ в Европе. В основе ведения новорожденных с РДС необходимо применение вмешательств, которые будут способствовать повышению выживаемости, минимизируя потенциальные побочные эффекты, включая БЛД.

## Наблюдение за беременной женщиной

Отсутствие наблюдения во время беременности увеличивает риск смерти или тяжелой заболеваемости [9]. В целом, не существует эффективных способов предотвратить спонтанные или плановые преждевременные роды. Тем не менее, у беременных с риском самопроизвольных преждевременных родов, а также вследствие предыдущих преждевременных родов или из-за укороченной шейки матки, использование прогестерона связано со снижением риска преждевременных родов и смертности новорожденных [10, 11].

Измерение шейки матки может быть рекомендовано в группах риска преждевременных родов, но не в группах с общим низким риском и/или очень низкой частотой укорочения шейки матки [12]. Шов на шейку матки может снижать частоту преждевременных родов при одноплодной беременности высокого риска [13].

Основная задача состоит в выявлении беременности высокого риска на ранней стадии и осуществлении эффективной профилактики преждевременных родов. Вмешательства, способствующие улучшению результатов и предотвращению развития РДС, должны начинаться до рождения. В случаях риска преждевременных родов пролонгирование беременности и введение ГКС должны применяться с целью снижения риска неблагоприятного исхода при «подготовке» плода. Длина шейки может определить, какие женщины на самом деле подвергаются риску родов в течение 7 дней и позволяет более разумно использовать дородовое вмешательство [14]. Женщины с экстремально недоношенной беременностью должны быть транспортированы с плодом в утробе к центрам, где оказывают соответствующую высокотехнологичную помощь; и достигаются лучшие результаты у детей с ОНМТ, с большой пропускной способностью и опытом выхаживания недоношенных детей [15]. В случаях ПРПО, антибиотики могут способствовать пролонгированию беременности при преждевременных родах и снижению заболеваемости новорожденных, хотя следует избегать применения амоксицикла из-за повышения риска некротизирующего энтероколита (НЭК) [16]. Сульфат магния ( $MgSO_4$ ) при неизбежности преждевременных родов снижает риск церебрального паралича к 2 годам примерно на 30% [17], хотя для долгосрочных исходов преимущества менее очевидны [18]. Токолитические препараты могут быть использованы в краткие сроки, чтобы пролонгировать беременность для транспортировки в перинатальный центр, и дают время для эффективного применения пренатальных стероидов, хотя токолитики не имеют прямого положительного влияния на плод [19]. Учитывая их ограниченную пользу, следует рассматривать только безопасные препараты - это антагонисты окситоцина или блокаторы Са-каналов [20].

Один курс пренатальных кортикостероидов матери с ожидаемыми преждевременными родами улучшает выживаемость, уменьшает частоту РДС, НЭК, ВЖК и, по-видимому, не связан с какими-либо значительными неблагоприятными побочными эффектами для матери или плода [21]. Пренатальная терапия кортикостероидами рекомендуется для всех беременностей с угрозой преждевременных родов до 34 недель беременности. Хотя данные о рандомизированных контролируемых исследованиях у детей ограничены сроком беременности 25 недель, наблюдательные исследования показывают, что антенатальные кортикостероиды наряду совместно с другими средствами терапии, снижают смертность в сроке беременности 22 недели [22]. При беременности от 34 до 36 недель антенатальные стероиды также снижают риск заболеваемости краткосрочными респираторными синдромами, но не смертность, а также увеличивают риск неонатальной гипогликемии [23]. Долгосрочные данные в целом носят перспективу [24], и учитывая риск долгосрочных побочных эффектов, стероиды в настоящее время не рекомендуются женщинам при естественных преждевременных родах после 34 недели [25]. При плановом КС до 39 недель, ГКС снижают риск поступления в отделение интенсивной терапии, хотя количество тех, кого нужно пролечить, более 20 [26]. Оптимальный интервал времени до

родоразрешения: более 24 ч. и менее 7 дней после начала лечения стероидами; через 14 дней эффективность снижается. Эффект от введения первой дозы ГКС начинается в течение нескольких часов, но данный факт не должен быть поводом для прекращения терапии, то же самое касается введения MgSO<sub>4</sub> [27]. До настоящего времени не ясно, следует ли повторять курс ГКС через 1 или 2 недели после первого курса жензинам с угрозой преждевременных родов. Повторный курс снижает потребность в респираторной поддержке. Тем не менее, он способствует задержке роста плода, и повторные дозы не снижают смертность или частоту других серьезных заболеваний. Не отмечено влияния на инвалидность неврологического характера, но данные о возможных долгосрочных эффектах отсутствуют [28, 29]. ВОЗ рекомендует рассмотреть повторный курс стероидов, если преждевременные роды не происходят в течение 7 дней после первого курса и существует высокий риск преждевременных родов в последующие 7 дней [30]. Вряд ли повторные курсы ГКС после 32 недели беременности будут улучшать результат [31].

Гормоны - сильнодействующие препараты со многими побочными эффектами, но они улучшают результат. Они имеют побочные эффекты, такие как нарушение роста плода и плаценты, активируют апоптоз в мозге и потенцируют инфекцию. Использование стероидов должно быть сокращено путем адекватной оценки риска преждевременных родов и предотвращением необоснованного КС. В случаях экстренного раннего КС, установление зрелости легких плода возможно лучше, чем назначение стероидов всем женщинам [32].

Мало доказательств того, что родоразрешение недоношенных детей с помощью КС улучшает исходы по сравнению с естественными родами.

### **Рекомендации**

1. Женщины с высоким риском преждевременных родов <28–30 недель беременности должны быть переведены в перинатальные центры с опытом лечения детей с РДС (С1). 2. Должен быть предложен один курс пренатальных кортикостероидов всем женщинам с риском преждевременных родов с момента беременности, при которой плод считается потенциально жизнеспособным и до 34 недель, идеально не менее чем за 24 часа до рождения (А1).

3. Однократный курс стероидов может проводиться при угрозе преждевременных родов до 32 недель беременности, если первый курс был по крайней мере 1-2 неделями ранее (А2).

4. MgSO<sub>4</sub> следует назначать всем женщинам с высоким риском преждевременных родов до 32 недель беременности (А2).

5. При подозрении на преждевременные роды, у женщин должна определяться длина шейки матки и уровень фибронектина для предотвращения излишнего назначения токолитических препаратов и/или антенатальных стероидов (В 2).

6. Клиницистам следует рассмотреть возможность краткосрочного применения токолитических препаратов в случаях преждевременной беременности для проведения курса кортикостероидов и транспортировки в перинатальные центры в условиях утробы матери (В1).

### **Стабилизация в родильном зале.**

Европейские рекомендации по первичной реанимации должны применяться всем детям с признаками гипоксии, которые нуждаются в вентилиации и расправлении легких для восстановления сердечного выброса после рождения [33]. Недоношенные дети с РДС обычно применяют усилия, чтобы дышать во время переходного периода [34] и поддерживать адекватную альвеолярную аэрацию. Употребление термина «поддерживающая терапия» предпочтительнее чем «реанимация» в большинстве случаев ведения ребенка с

РДС, когда должен быть обеспечен плавный переход к вне утробному периоду при минимальном количестве вмешательств, которые могут причинить вред [35].

Сроки пережатия пуповины являются важным первым шагом. Пережатие пуповины перед началом дыхания приводит к резкому транзиторному сокращению наполнения левого предсердия, что способствует снижению выброса из левого желудочка.

«Физиологическая» задержка пережатия пуповины после аэрации легких обеспечивает более плавный переход и уменьшает брадикардию на моделях животных [36].

Австралийское исследование фето-плацентарной трансфузии рандомизировало 1600 детей в возрасте до 30 недель беременности на немедленное (в течение 10 с) и отсроченное пережатие (через 60 с и более) [37], но даже такое большое исследование стало недостаточным для определения разницы в первичных исходах, смертности или серьезной заболеваемости. Мета-анализ показывает значительное снижение смертности в стационаре у недоношенных детей, которым применялось отсроченное пережатие пуповины [38].

Милкинг может быть альтернативой отсроченному пережатию пуповины в экстренных ситуациях [40]. Два рандомизированных исследования с участием 255 детей в сроке гестации до 33 недель в целом показали эквивалентные краткосрочные исходы [41], и одно последующее исследование отметило улучшение когнитивных и речевых навыков в группе милкинга [42]. Тем не менее, исследования на животных показывают, что милкинг вызывает значительные гемодинамические нарушения. Недавнее клиническое исследование показало четырехкратное увеличение частоты тяжелых ВЖК, ассоциированных с милкингом, по сравнению с отсроченным пережатием пуповины у недоношенных детей, что ставит под сомнение безопасность этой процедуры [43]. После рождения, ребенка следует поместить в прозрачный полиэтиленовый пакет под лучистое тепло и поддерживать оптимальную температуру тела. Стимуляция ребенка во время стабилизации способствует установлению регулярного дыхания [44]. Спонтанно дышащим новорожденным должен быть начат СРАР, а не интубация с целью снижения риска развития БЛД [45]. Рутинная санация дыхательных путей перед СРАР не имеет преимуществ [46]. Идеальный уровень СРАР неизвестен, но в большинстве исследований использовалось реер не менее 6 см H<sub>2</sub>O, по некоторым данным до 9 см H<sub>2</sub>O.

Использование более высокого давления до 20–25 см. H<sub>2</sub>O в течение 10–15 с при инициации дыхания - продленный вдох (ПВ), был изучен как способ избежания интубации, тем не менее, клинические испытания не подтвердили этой теории, без очевидного положительного эффекта ПВ [47]. Исследование "Продленного вдоха у новорожденных" (SAIL) было приостановлено досрочно из-за высокой ранней смертности в группе ПВ [48]. Для обеспечения контролируемого СРАР с момента рождения предпочтительной является T-система, которая имеет преимущества перед саморасправляющимся анестезиологическим мешком [49], для СРАР может применяться маска или назальные канюли [50]. Проведение СРАР является идеальной стратегией, и рутинное применение постоянного положительного давления должно быть оправдано [51], хотя вентиляция с малым положительным давлением может применяться детям с апноэ или брадиаритмией. Подогрев и увлажнение газов, используемых для стабилизации, необходимы с точки зрения предотвращения потерь тепла [52]. Применение полиэтиленового пакета сразу после рождения под источником лучистого тепла уменьшает тепловые потери [53]. Поддержание температуры в родильной комнате около 26 ° C рекомендуется для детей менее 28 недель [33]. Нагретый, увлажненный кислород, подаваемый через назальные канюли (HFNC) изучался в качестве первичного режима респираторной поддержки, но был менее эффективен, чем СРАР, и дети в группе HFNC часто нуждались в СРАР для предотвращения интубации [54].

Оценка сердечного ритма позволяет определить благополучие ребенка после рождения. ЧСС <100 уд. в мин в течение > 2 минут в первые 5 мин после рождения ассоциируется с 4,5-кратным увеличением смертности [55]. Мониторинг сердечного ритма

проводится стетоскопом, при помощи ЭКГ, пульсоксиметрии или фотоплетизмографии. Сигналы пульсоксиметра могут задерживаются до минуты. Аускультация с помощью стетоскопа может быть не такой точной, как ЭКГ [56]. При условии нормальной ЧСС, по возможности необходимо имитировать нормальную переходную фазу, измеряя сатурацию кислорода на правом запястье с помощью пульсоксиметра, и она должна постепенно увеличиваться от 60 до 90% в течение первых 10 минут после рождения. Должен использоваться смешанный воздух/кислород. Для доношенных детей, нуждающихся в реанимации, смертность снижается при использовании фракции кислорода ( $FiO_2$ ) 0,21, а не 1,0 [57]. Не существует определенности в долгосрочных эффектах применения высокого или низкого уровня кислорода при рождении у недоношенных детей [58].

Наблюдательные исследования вызвали обеспокоенность по поводу начала вентиляции воздухом у крайне недоношенных новорожденных из-за развития брадикардии и повышения смертности [59]. Кроме того, сочетание брадикардии ( $<100$ /мин) и более низкого уровня  $SpO_2$  ( $<80\%$ ) в первые 5 минут связаны с повышением смертности и ВЧК [60]. При титровании кислорода с 30 - 40% большинство детей нормализуют  $SpO_2$  к 10 минуте, поэтому считается разумным начать вентиляцию у недоношенных детей  $<28$  недель с 30% кислорода [61]. В сроке 28 - 31 неделю рекомендуется дотация 21–30% кислорода [62]. Минимальное количество детей должно требовать интубации для стабилизации. Правильное положение эндотрахеальной трубки необходимо быстро оценить клинически путем аускультации и колориметрическим устройством мониторинга  $CO_2$  перед введением сурфактанта, что в большинстве случаев может быть сделано до рентгенографического подтверждения РДС.

### **Рекомендации**

1. Задержка пережатия пуповины в течение не менее 60 сек. увеличивает фетоплацентарную трансфузию (A1).
2. Детей с самостоятельным дыханием необходимо стабилизировать с помощью СРАР 6 см.  $H_2O$  через маску или назальные канюли (B1). Не используйте продленный вдох, поскольку он не несет положительного эффекта (B1). Малое положительное давление в легких при пиковом давлении на вдохе 20–25 см.вод.ст. следует использовать при персистирующем апноэ или брадиаритмии.
3. Кислород при первичной реанимации должен титроваться при помощи блендера. Используйте исходный  $FiO_2$  0,30 для детей  $< 28$  недель гестации, 0,21–0,30 в сроке 28–31 недель, и 0,21 в 32 недели гестации и более. Регулировка уровня  $FiO_2$  должна осуществляться на основании данных пульсоксиметрии (B2).
4. Для детей в возрасте до 32 недель гестации,  $SpO_2$  80% или более (и частота сердечных сокращений  $> 100$  / мин) должна быть достигнута в течение 5 мин (C2).
5. Интубации должны подвергаться только те дети, которые не реагируют на вентиляцию с положительным давлением через лицевую маску или носовые канюли (A1). Дети, которым требуется интубация для стабилизации, должны получить сурфактант (B1).
6. Пластиковые пакеты или пленку для обертывания следует использовать под источником лучистого тепла во время стабилизации в родовом зале у новорожденных менее 28 недель гестации, чтобы уменьшить риск переохлаждения (A1).

### **Терапия сурфактантом**

Терапия сурфактантом играет важную роль в терапии РДС, поскольку его применение снижает частоту пневмоторакса и улучшает выживаемость. Однако, эндотрахеальное введение требует навыков и может приводить к осложнениям, особенно при неконтролируемом положительном давлении. Увеличение использования антенатальных



стероидов и раннее начало СРАР с 2013 года привело к улучшению результатов: раннее введение сурфактанта для детей с клинической картиной РДС и раннее начало СРАР у глубоко недоношенных детей помогает избежать отрицательное воздействие интубации и механической вентиляции. Общая цель состоит в избежании инвазивной механической вентиляции, и максимально раннем введении сурфактанта.

### **Методы введения сурфактанта**

Введение сурфактанта требует опыта интубации и механической вентиляции от специалиста. В большинстве исследований сурфактанта использовалась интубация трахеи, болюсное введение с распределением сурфактанта во время перемежающейся вентиляции с положительным давлением, либо вручную, либо с помощью аппарата ИВЛ, с последующим периодом отлучения от вентиляции по мере улучшения респираторного статуса.

Методика IN-SUR-E позволяет вводить сурфактант без продолжительной искусственной вентиляции, и эта методика одобрена исследованиями, поскольку снижает частоту БЛД [64].

В последнее десятилетие появились новые методы введения сурфактанта с использованием тонкого катетера, помещенного в трахею под прямой или видеоларингоскопией у детей, спонтанно дышащих на СРАР, что позволяет избежать воздействие ИВЛ. Разработаны специализированные катетеры для метода менее инвазивного введения сурфактанта - LISA. Начиная с 2016 года, были проведены дополнительные рандомизированные исследования и мета-анализы, сравнивающие эти способы. Показано, что методика LISA снижает потребность в ИВЛ и улучшает комбинированный исход смерти или БЛД [65]. Однако, этот метаанализ включает исследования, которые не подходят для включения в более строгий систематический обзор.

Исследования более высокого качества из Немецкой сети показывают преимущества в пользу LISA, и разумно рекомендовать его как оптимальный метод введения сурфактанта для детей со спонтанным дыханием на СРАР. В некоторых отделениях LISA используется для профилактики РДС у детей с ЭНМТ, хотя этот подход не проверен в РКИ [66]. Одно из преимуществ этого метода заключается в том, что нет соблазна продолжать ИВЛ после введения сурфактанта. Другим преимуществом выступает избежание дискомфорта во время интубации и отсутствие применения седации или анальгетиков (фентанил, пропофол или мидазолам). Использование малых доз седативных препаратов до ларингоскопии во время процедуры LISA технически осуществимо, но увеличивает риск неудачной попытки СРАР [67]. В настоящее время нет данных об обязательной седации для LISA.

Сурфактант, введенный путем распыления через небулайзер, считается неинвазивной техникой. С появлением небулайзеров с вибрирующей мембраной, можно ингалировать сурфактант, хотя только одно клиническое исследование показало, что сурфактант, распыленный через небулайзер на СРАР, уменьшает потребность в ИВЛ по сравнению с только СРАР, но оно было проведено у зрелых детей в сроке гестации от 32 до 33 недель [68].

В одном клиническом исследовании сурфактант вводили через ларингеальную маску, где было показано уменьшение потребности в интубации и ИВЛ [69]. Размер доступных в настоящее время ларингеальных масок ограничивается использованием данного метода у относительно зрелых недоношенных детей и рутинное использование у глубоко недоношенных детей с наибольшим риском развития БЛД не рекомендуется [70].

### **Когда применять сурфактант?**

Если для стабилизации требуется интубация, то сурфактант должен вводиться немедленно, необходимо избегать профилактики сурфактантом, чтобы предотвратить интубацию. Многие недоношенные дети будут успешно находиться на СРАР. У детей с РДС

может постепенно прогрессировать тяжесть дыхательной недостаточности, клинические проявления будут включать повышение работы дыхания, ретракцию грудины и увеличение потребности в кислороде для достижения нормальной оксигенации. Восстановление обычно начинается через 48–72 ч, а некоторые новорожденные с менее тяжелым РДС могут обходиться без сурфактанта, избегая дискомфорта при ларингоскопии и негативных последствий интубации. Ранние исследования показали, что сурфактант, введенный в начале заболевания, работает лучше, чем при позднем введении, с точки зрения уменьшения синдрома утечки воздуха [71] и избежания ИВЛ, если используется метод IN-SUR-E [72]. В настоящее время тяжесть РДС может быть определена только клинически с использованием комбинация  $FiO_2$  для поддержания нормальной оксигенации, в сочетании с оценкой работы дыхания и степени аэрации легких на рентгенограмме, оценка которых возможна при проведении СРАР. УЗИ легких может быть полезным дополнением у новорожденных с РДС при принятии клинических решений у опытных специалистов, чтобы отличить от других респираторных нарушений [73] и имеет потенциал для снижения рентгеновского излучения [74]. Быстрые тесты, позволяющие точно определить наличие или отсутствие сурфактанта в желудочном аспирате в настоящее время проходят клинические испытания [75].

Согласно руководству 2013 года рекомендуется вводить сурфактант при уровне  $FiO_2 > 0,30$  у глубоко недоношенных детей и  $> 0,40$  для более зрелых детей. Наблюдательные исследования показали, что  $FiO_2$  более 0,30 в первые часы жизни у детей на СРАР является хорошим предиктором последующей неэффективности СРАР [76], поэтому рекомендуемый порог  $FiO_2 > 0,30$  используется для всех детей с диагнозом РДС, особенно в раннюю фазу. Может потребоваться более одной дозы сурфактанта.

Клинические исследования, сравнивающие несколько доз с одной, показали снижение риска СУВ, хотя они были проведены в эру ИВЛ. Сегодня большинство детей находятся на неинвазивной вентиляции даже когда требуется сурфактант. Необходимость повторного введения может быть сведена к минимуму с помощью большей дозы сурфактанта - 200 мг/кг [77]. Прогнозирование неудачного IN-SUR-E достигается анализом клинической картины, газов крови, чтобы определить потребность в продолжении ИВЛ после введения сурфактанта [78, 79].

## **Препараты сурфактанта**

Синтетический сурфактант, содержащие аналоги SP-B и SP-C в настоящее время находится на стадии оценки в клинических испытаниях [80]. Сурфактанты животного происхождения были сопоставлены в систематических обзорах [77]. Большинство исследований показали сходную эффективность при использовании в аналогичных дозах; тем не менее, есть преимущество при сравнении 200 мг/кг порактанта альфа с 100 мг/кг берактанта или 100 мг/кг альфа-порактанта для лечения РДС [77]. Сурфактант в сочетании с будесонидом значительно снижает БЛД [81], хотя требуются дальнейшие более масштабные исследования с оценкой долгосрочных исходов [82].

### **Рекомендации**

1. Детям с РДС следует вводить сурфактант животного происхождения (A1).
2. Политика раннего введения сурфактанта должна быть стандартной (A1), но есть случаи, когда он должен быть введен в родильном зале, если для стабилизации требуется интубация (A1).
3. Детям с РДС следует вводить сурфактант в начале заболевания. Протокол предполагает проводить терапию при ухудшении, когда  $FiO_2 > 0,30$  на СРАР с реер не менее 6 см. H<sub>2</sub>O (B2).
4. Порактант-альфа в начальной дозе 200 мг/кг лучше, чем 100 мг/кг порактанта-альфа или 100 мг/кг берактанта (A1).

5. LISA является предпочтительным способом введения сурфактанта у спонтанно дышащих новорожденных на СРАР, при условии, что клиницисты имеют опыт работы в данной технике (B2).

6. Вторая и иногда третья доза сурфактанта должна быть введена, если есть клинические признаки РДС, такие как постоянная высокая кислородозависимость и другие причины ДН исключены (A1).

### **Концентрация кислорода после стабилизации**

Ориентация на более низкие показатели SpO<sub>2</sub> (85–89 против 91–95%) снижает риск тяжелой ретинопатии недоношенных (РН), но отмечено увеличение смертности (ОР 1,17; 95% ДИ 1,04–1,31) и НЭК. Идеальный уровень насыщения крови кислородом до сих пор неизвестен [84]. Эпизоды перемежающейся гипоксемии и брадикардии связаны с повышенным риском поздней смерти или инвалидности в 18 месяцев, и их следует избегать [85]. Серво-контроль оксигенации в настоящее время достаточно развит для поддержания SpO<sub>2</sub> в целевом диапазоне у детей на ИВЛ или респираторной поддержке, хотя нет исследований, чтобы определить, есть ли положительное влияние на исходы [88, 89].

#### **Рекомендации**

1 У недоношенных детей, получающих кислород, целевая сатурация кислорода должна быть между 90 и 94% (B2).

2 Пределы тревог должны быть установлены на 89 и 95% (D2).

### **Неинвазивная респираторная поддержка\**

Очевидно, что недоношенные дети могут обойтись без ИВЛ, когда это возможно, и если вентиляция неизбежна, необходимо минимизировать время ее проведения. Использование неинвазивной респираторной поддержки увеличилось с расширением способов ее проведения, но зачастую не хватает доказательств, чтобы определить наиболее эффективный метод. СРАР используется более 40 лет с момента первых испытаний, показывающих, что он улучшает насыщение кислородом, регулирует дыхание и эффективен для предотвращения повторной интубации после экстубации [90]. СРАР в настоящее время рекомендуется в качестве оптимального стартового режима респираторной поддержки, хотя другие способы неинвазивной поддержки проходят клинические испытания [91]. СРАР сочетает в себе доставку газа, идеально подогретого и увлажненного, с измеримым и контролируемым давлением. Это давление создается при использовании назальных канюль или маски, плотно соприкасающихся с лицом ребенка. Давление передается на носоглотку и обычно сохраняется в пределах от 5 до 9 см H<sub>2</sub>O, обеспечивая расправление легких и предотвращая альвеолярный коллапс в конце выдоха [92]. Высокое давление улучшает оксигенацию, но потенциально увеличивает риск утечки воздуха. Использование «пузырькового СРАР», который генерирует небольшие колебания вокруг установленного давления, как полагают некоторые исследования, имеет дополнительные преимущества [93]. Использование драйвера потока для генерации СРАР имеет теоретическое преимущество разгрузки экспираторной работы дыхания (эффект Коанды), хотя нет значимых клинических различий среди устройств СРАР, простота пузырькового СРАР позволяют использовать его в условиях низкого дохода [94]. Сравнительные исследования не показывают различий между канюлями и фарингеальными масками для стабилизации в родильном зале [50], но длительное использование маски может быть более эффективным [95].

Любые способы проведения СРАР несут риск повреждения лица и травм носа. При отлучении недоношенных детей от СРАР постепенное снижение параметров вентиляции, а не внезапное прекращение, с большей вероятностью будет способствовать удачной попытке [96].

Двухуровневый CPAP или VIPAP - это вариант CPAP, при котором используется небольшая разница давления на вдохе и выдохе. Они имеют переменный поток и генерируют низкое PIP около 9–11 см H<sub>2</sub>O, с частотой около 20 и временем вдоха около 0,8 с. Нет доказательств того, что VIPAP имеет какое-либо преимущество перед CPAP, и любые клинические различия могут просто отражать более высокое общее среднее давление в дыхательных путях [97]. Современные вентиляторы с датчиками потока и давления также обеспечивают прерывистую назальную вентиляцию с положительным давлением, или NIPPV, создавая давление, аналогичное механической вентиляции. В этом случае аппаратное дыхание можно синхронизировать с дыхательными усилиями пациента. Метаанализ исследований, где NIPPV использовался в качестве альтернативы CPAP после экстубации, показывает, что перемежающаяся вентиляция снижает потребность в повторной вентиляции и риск синдрома утечки воздуха, но без какого-либо снижения БЛД [98]. Недостаточно доказательств для рекомендаций NIPPV в качестве основного режима респираторной поддержки в родильном зале. Назальные канюли также применялись для высокочастотной вентиляции (HFV), но результаты были неубедительными [99, 100]. HFNC с подогреваемой и увлажненной смесью все чаще используется в качестве альтернативы CPAP. Подогретый и увлажненный газ доставляется при помощи назальных катетеров, которые специально разработаны и не перекрывают полностью просвет ноздри, при расходах от 2 до 8 л/мин с отрывом от потока, где FiO<sub>2</sub> остается низкой и возможна оценка работы дыхания [101]. В то время как определенное давление непрерывно создается внутри носоглотки, основной механизм действия, вероятно, связан с кондиционированием газа и вымыванием CO<sub>2</sub> из носоглотки и мертвого пространства. В клинических испытаниях HFNC в целом эквивалентен CPAP для детей > 28 недель гестации после экстубации с большей простотой в использовании и меньшим риском травм носа, хотя эти данные не подтверждаются у глубоко недоношенных детей [102].

Некоторые центры утверждают, что HFNC можно использовать для стартовой поддержки даже у самых маленьких детей [103, 104]. В исследовании HIPSTER сравнивали HFNC с CPAP в качестве основного режима в родзале у детей в сроке гестации старше 28 недель, но испытание было остановлено досрочно, поскольку большинство детей в группе HFNC нуждались в проведении спасательного CPAP [54]. В настоящее время CPAP остается предпочтительным начальным методом неинвазивной поддержки. Лучшая синхронизация со спонтанным дыханием ребенка при проведении ИВЛ может быть достигнута с помощью регистрации нервных импульсов, но необходимы большие клинические испытания этих новых способов [105].

#### **Рекомендации**

1. CPAP следует начинать с рождения у всех детей с риском РДС, в сроке гестации менее 30 недель, которые не нуждаются в интубации для стабилизации (A1).
2. Способ проведения CPAP не имеет большого значения; тем не менее, он должен проводиться биназальными канюлями или маской с начальным давлением около 6–8 см H<sub>2</sub>O (A2). РЕЕР может быть подобрано индивидуально в зависимости от клинического состояния, оксигенации и перфузии (D2).
3. CPAP с ранним введением сурфактанта считается оптимальным у детей с РДС (A1).
4. Синхронизированная NIPPV в отличие от устройств VIPAP, может снижать частоту неудачных экстубаций, но не демонстрирует долгосрочных преимуществ, таких как снижение БЛД (B2).
5. После экстубации HFNC может использоваться в качестве альтернативы CPAP для некоторых детей при меньшем риске травм носа (B 2).

## Стратегии ИВЛ

Несмотря на максимально возможное применение неинвазивной поддержки, многим недоношенным новорожденным первоначально требуется проведение механической вентиляции, и около 50% детей до 28 недель гестации потерпят неудачу при экстубации и будут подвергаться более высокому риску смерти и заболеваемости, связанных с этим фактом [106]. Целью ИВЛ является обеспечение «приемлемых» газов крови, избегая повреждения легких, которое обычно вызвано слишком высоким или слишком низким давлением.

Принцип ИВЛ - вентилировать ателектазированное легкое, оптимизируя дыхательный объем для его равномерного распределения при уровне давления, установленном для предотвращения ателектазов и гипервентиляции.

Чрезмерная вентиляция увеличивает риск синдромов утечки воздуха, таких как пневмоторакс и интерстициальная легочная эмфизема. Вентиляция с чрезмерно низким давлением может способствовать множественным ателектазам во время выдоха, которые могут вызвать воспаление.

Современные аппараты ИВЛ с датчиками потока могут достаточно точно измерять объем газа, поступающего и выходящего из эндотрахеальной трубки и использовать эти данные для ограничения параметров вентиляции и предотвращения гипервентиляции.

Объемно-ориентированная вентиляция (VTV) позволяет вентилировать с более стабильным дыхательным объемом и измерением давления в режиме реального времени по мере улучшения комплаенса легкого. Объемная вентиляция по сравнению с циклической приводит к меньшему времени проведения ИВЛ, меньшей частоте СУВ и снижению риска БЛД [107].

Стартовый установленный дыхательный объем около 5 мл/кг и расчетный максимальный PIP с наблюдением за экскурсиями грудной клетки, должны быть подобраны к спонтанным дыхательным усилиям ребенка на основе оценки газообмена.

Целевой дыхательный объем может требовать увеличения с увеличением постнатального возраста, если ребенок остается на вентиляторе [108]. Поддержание «открытого легкого» достигается регулировкой РЕЕР с оптимальным уровнем для данного ребенка, при котором FiO<sub>2</sub> находится на самом низком уровне с приемлемыми газами крови и стабильной гемодинамикой [109]. Поддержка спонтанного дыхания у новорожденных с помощью поддержки давлением, а не синхронизированной перемежающейся вентиляции также кажется разумной, хотя не найдено различий в клинических исходах [110].

ВЧО - альтернативная стратегия обычной механической вентиляции, позволяющая осуществлять газообмен с использованием очень малых объемов, доставляемых с высокой частотой при открытом легком с использованием непрерывного расправляющего давления. Оптимальное давление на ВЧО определяется клинически – это давление при котором оксигенация ухудшается при постепенном снижении от начального расправляющего и нормализуется при целевом уровне на 1–2 см H<sub>2</sub>O выше него [111].

Исследования, сравнивающие ВЧО и традиционную ИВЛ, показывают незначительное снижение БЛД в пользу ВЧО, хотя есть относительная ограниченность исследований, где применялась объемная традиционная вентиляция [112]. Объемная ВЧО может снижать вариабельность CO<sub>2</sub> и позволяет использовать более низкие дыхательные объемы [113].

Нейро-контролируемая вентиляция основана на регистрации потенциалов от диафрагмального нерва для лучшей синхронизации вентилятора и дыхательных попыток пациента в режиме реального времени, но необходимы дальнейшие исследования эффективности этого режима, прежде чем его можно будет рекомендовать для рутинного применения [114]. Современные аппараты ИВЛ имеют возможность сервоконтроля фракции вдыхаемого кислорода, что способствует увеличению времени нахождения пациента в желаемом диапазоне SpO<sub>2</sub> и способствует снижению риска гипероксии, но нет исследований,

показывающих преимущества данной технологии [115, 116]. После стабилизации на ИВЛ и наличии спонтанного дыхания нужно рассмотреть стратегии ухода от механической вентиляции, но не существует стандартного протокола отлучения [117]. Гипокапния и тяжелая гиперкапния связаны с худшими исходами, поэтому необходим регулярный мониторинг  $\text{CO}_2$ . Объемные режимы вентиляции позволяют автоматически отлучать PIP в режиме реального времени при нормализации комплаенса.

Некоторым детям требуется вентиляция в течение короткого периода времени, особенно детям с РДС после терапии сурфактантом. Ранняя экстубация оправдана даже у самых экстремально недоношенных детей при условии кинической стабильности [118]. Весоростовые показатели, отсутствие задержки роста,  $\text{FiO}_2$  и газы крови являются определяющими факторами успеха экстубации [106]. Вентиляция недоношенных детей с низкими параметрами ИВЛ не увеличивает шансы успеха экстубации [119]. Экстубация может быть успешной при MAP от 7 до 8 см  $\text{H}_2\text{O}$  на традиционной вентиляции и от 8 до 9 см  $\text{H}_2\text{O}$  на ВЧО. Нет доказательств эффективности применения тестов спонтанного дыхания для прогнозирования экстубации [120]. Экстубация с относительно высокого давления СРАР в 7–9 см  $\text{H}_2\text{O}$  или NIPPV улучшает шансы успеха [121]. Применяется ряд других стратегий для сокращения продолжительности ИВЛ, таких как перmissive гиперкапния, терапия кофеином, постнатальное лечение стероидами и предотвращение чрезмерного использования седативных препаратов.

### **Допустимая гиперкапния**

Поддержание уровня  $\text{CO}_2$  в артериальной крови до уровня умеренной гиперкапнии является распространенной стратегией снижения продолжительности ИВЛ [122]. Исследование PHELBI оценивало толерантность к высокому уровню  $\text{PaCO}_2$  примерно до 10 кПа по сравнению с 8 кПа у недоношенных детей менее 29 недель гестации в течение первых 14 дней. Анализ был приостановлен на 359 исследуемых из запланированных 1534 поскольку отмечалась тенденция к худшим результатам в контрольной группе и не было разницы в первичных исходах, смерти или БЛД [123]. В других исследованиях отмечено отсутствие долгосрочных неблагоприятных последствий permissive гиперкапнии, и поэтому разумно допускать умеренное повышение  $\text{PaCO}_2$  после экстубации при условии приемлемого уровня pH [124].

### **Кофеинотерапия**

Успех неинвазивной респираторной поддержки предполагает применение кофеина для стимуляции дыхания. Большое количество данных о клинических эффектах кофеина получены при применении кофеина для лечения апноэ у недоношенных ( $n = 2\ 006$ ) с весом  $< 1251$  г., находящимися на вентиляции с эпизодами апноэ. Кофеин способствовал более ранней экстубации со снижением частоты БЛД и улучшением развития нервной системы в 18 месяцев [125, 126]. В группе кофеина у детей в возрасте 11 лет респираторный статус был лучше [127] и ниже риск моторных нарушений [128]. Применение кофеина вошло в стандарты, и на основе когортных исследований было показано, что более раннее назначение кофеина ассоциируется с лучшими результатами [129]; однако клиническое испытание профилактического применения кофеина против плацебо было прекращено досрочно ввиду худших результатов в группе кофеина [130]. Стандартный режим дозирования кофеина цитрата начинается с 20 мг/сут с последующей поддерживающей дозой 5–10 мг/кг/сут. Более высокие дозы до 20 мг/кг/сут могут быть более эффективным [131], но необходимы дальнейшие исследования, поскольку более высокие дозы связаны с повышенным риском кровоизлияния в мозжечок, гипертонусом и повышенной судорожной готовностью [132].

## Постнатальные стероиды

Несмотря на все усилия по оптимизации использования неинвазивной респираторной поддержки, некоторые дети будут находиться на ИВЛ с риском воспаления легких и развития БЛД. Разорвать этот цикл возможно при помощи системных кортикостероидов.

В настоящее время существует более 50 РКИ, оценивающих риски и преимущества различных схем кортикостероидов [133, 134]. Дексаметазон увеличивает шансы успешной экстубации и снижает частоту БЛД, но способствует увеличению неблагоприятных неврологических исходов при использовании в первую неделю [133, 135]. Ранее была рекомендована наименьшая эффективная доза и только для детей с наивысшим риском развития БЛД, например, тех, кто остается зависимым от вентилятора через 1–2 недели.

Есть неподтвержденные данные, что низкие стартовые дозы дексаметазона менее 0,05 мг/кг/сут могут быть эффективны [136, 137], но Minidex РКИ не удалось набрать достаточно участников, чтобы подтвердить это. Малые дозы гидрокортизона уменьшали заболеваемость БЛД [138] с улучшением неврологических исходов у детей в сроке гестации менее 25 недель. Ингаляции с будесонидом могут быть очевидной альтернативой системным стероидам. Недавний Кохрановский обзор раннего применения ингаляционного будесонида показал, что он способствует снижению БЛД [140].

Исследование NEUROSIS оценивало влияние профилактической ингаляции будесонида на снижение частоты ОАП и БЛД, но была отмечена тенденция увеличения смертности до выписки [141]. Мета-анализ 17 исследований раннего или позднего назначения ингаляционных кортикостероидов, включающий 1807 детей, показал значительное снижение БЛД (ОР 0,79, 95% ДИ 0,68–0,92) без увеличения смертности (ОР 1,04, 95% ДИ 0,59–1,68), что оправдывает включение ингаляционных кортикостероидов в стандарты терапии БЛД у недоношенных детей [140, 143].

## Боль и седация

Седация и анальгезия являются спорными вопросами при РДС [144]. Количество перенесенных болезненных процедур в первый месяц жизни ассоциируется с когнитивным развитием и окружностью головы в 1 год, хотя они вряд ли будут прямой причиной и следствием [145]. Комфорт ребенка необходимо учитывать, между анальгезией и эффектами седации с определенными отрицательными эффектами, особенно если устанавливается акцент на минимизации продолжительности инвазивной респираторной поддержки. Ларингоскопия доставляет неудобства, но при проведении LISA шансы на успех без седации выше [67]. Для запланированных интубаций многие клиницисты предпочитают использовать комбинацию опиатов короткого действия, миорелаксантов и атропина для максимального комфорта [146] и повышения шансов успешной интубации [147]. Длительное действие миорелаксантов, таких как векуроний, может увеличивать потребность в ИВЛ, и они не должны использоваться [148]. Рутинная седация новорожденных на ИВЛ опиатами или мидазоламом не имеет доказательств [149, 150]. Анальгезия глюкозой и другие нефармакологические методы могут применяться для незначительно болезненных процедур [151].

### Рекомендации

1. После стабилизации состояния в механической вентиляции будут нуждаться дети с РДС, у которых другие методы респираторной поддержки были неэффективны (A1). Продолжительность ИВЛ должна быть минимизирована (B2).
2. Выбор режима вентиляции основывается на клиническом опыте отделения, однако, если используется традиционная ИВЛ, следует применять вентиляцию с управлением по объему (A1).

3. При отлучении от ИВЛ целесообразно допускать незначительную гиперкапнию при условии, что уровень рН остается выше 7,22 (B2).

4. Кофеин следует использовать для облегчения отлучения от ИВЛ (A1). Раннее применение кофеина следует рассматривать детям, находящимся на неинвазивной респираторной поддержке с высоким риском перевода на искусственную вентиляцию (C1).

5. Короткий курс низких или очень низких доз дексаметазона следует применять для облегчения экстубации у детей, которые остаются на ИВЛ через 1–2 недели (A2).

6. Ингаляционный будесонид может применяться у детей с очень высоким риском развития БЛД (A2).

7. Опиоидные анальгетики следует использовать индивидуально, когда проведена оценка клинического статуса и боли (D1). Рутинное применение инфузии морфина или мидазолама при проведении ИВЛ недоношенным детям не рекомендуется (A1).

## **Мониторинг и поддерживающий уход**

Для достижения наилучших результатов у недоношенных детей с РДС, важными являются оптимальный поддерживающий уход и мониторинг витальных функций. Воздушно-кислородные смесители должны быть доступны в родовом зале и в отделениях интенсивной терапии. Пульсоксиметрия после рождения позволяет оценивать период стабилизации. В отделении интенсивной терапии должна быть доступна пульсоксиметрия, мониторинг ЭКГ и мониторинг уровня PaCO<sub>2</sub>. Мониторинг выдыхаемого CO<sub>2</sub> может помочь оценить положение эндотрахеальной трубки и обеспечит непрерывное измерение CO<sub>2</sub>. Артериальный пупочный катетер необходим в ситуациях, когда требуется регулярный анализ газов крови. Транскутанный анализ газов крови обеспечивает непрерывный мониторинг, но могут возникать повреждения кожи, особенно у глубоко недоношенных детей [152]. Методы мониторинга церебральной оксигенации в настоящее время так же доступны, но нет четких клинических преимуществ данной методики [153].

Необходим мониторинг электролитного состава сыворотки крови и гематологических показателей, в идеале с помощью микро-проб. Артериальное давление должно измеряться через артериальные катетеры или циклично с использованием утвержденных осциллометрических приборов. Немаловажна круглосуточная работа рентгенологической службы и возможности портативного УЗИ, так как они часто используются для подтверждения РДС, исключения синдромов утечки воздуха и коррекции положения эндотрахеальных трубок и центральных линий.

## **Контроль температуры**

Рекомендуется поддержание температуры тела между 36,5 и 37,5 °С [33], так как гипотермия связана с худшими результатами, хотя неясно, являются ли они прямой причиной и следствием [154]. Помещение новорожденного сразу после рождения под источник лучистого тепла и в полиэтиленовый пакет снижает потери тепла [53].

Инкубаторы с сервоконтролем и с установленной температурой кожи 36,5 °С способствуют снижению неонатальной смертности [155]. После стабилизации, недоношенных детей следует помещать в инкубаторы с высокой влажностью для снижения неощутимых потерь жидкости. Для экстремально недоношенных детей первично следует устанавливать влажность порядка 60–80% и снижать по мере роста ребенка и созревания кожи. Метод кенгуру является эффективным для поддержания температуры тела и улучшает исходы в странах с низким доходом, и все чаще используется в отделении интенсивной терапии для максимально близкого контакта новорожденных и матерей даже для детей на ИВЛ [156, 157].



## **Антибиотики**

Назначение антибиотиков происходит почти всем детям с РДС до исключения сепсиса, но стратегии АБТ должны быть направлены на снижение спектра и минимизацию необоснованного их назначения. Рутинная антибиотикофилактика может принести больше вреда чем пользы [158]. Руководства рекомендуют оценивать маркеры сепсиса в сочетании с дополнительными факторами риска, такими как хориоамнионит или ранние признаки сепсиса в целях назначения антибактериальных препаратов только группам риска [159]. Грамотным подходом было бы не применять рутинно АБ у недоношенных детей с РДС низкого риска, например, при плановом КС. Если необходимо проведение скрининга, антибиотики назначают эмпирически до получения результатов лабораторных тестов. Тем, кому проводится эмпирическая антибактериальная терапия, должно быть максимально короткое время их назначения и отмена может происходить через 36 ч, что является хорошей практикой [160].

## **Дотация жидкости и нутритивная поддержка.**

У самых маленьких недоношенных новорожденных трансдермальная потеря воды очень высокая, а вода и натрий уходят из межклеточного пространства во внутрисосудистое русло, поддерживая жидкостный баланс. Как правило, стартовая дотация жидкости начинается с 70–80 мл/кг/сут и корректируется индивидуально в зависимости от гидробаланса, изменений веса и уровня электролитов сыворотки крови. В норме происходит небольшая послеродовая потеря массы тела. Схемы с ограничением жидкости имеют лучшие результаты, связанные с сокращением ОАП, НЭК и БЛД [161].

Отсроченное введение натрия до третьего дня или потеря веса до 5% также улучшают результаты [162]. Парентеральное питание должно начинаться незамедлительно, так как энтеральное питание в первые дни жизни ограничено. Раннее введение парентеральных аминокислот с высоких доз приводит к меньшей степени постнатальной гипотрофии и увеличению положительного белкового баланса [163]. Минимум 1,5 г /кг внутривенного белка [164] и 1–2 г/кг жиров следует назначать с первого дня и увеличивать максимум до 3,5 г / кг аминокислот [165]. Для стабильных детей небольшое количество (0,5–1 мл/кг/ч) грудного молока можно начинать вводить для начала энтерального питания [166].

Нет данных по увеличению частоты НЭК при довольно быстрых темпах увеличения питания (до 30 мл/кг/день) у стабильных детей с ОНМТ [167]. Материнское молоко предпочтительнее для начала кормления, однако, при его отсутствии пастеризованное грудное донорское молоко лучше, чем смесь, в целях снижения риска НЭК, но возникает замедление постнатального роста [168].

### **Рекомендации**

1. Центральная температура тела всегда должна поддерживаться между 36,5 и 37,5 °С.
2. Большинству детей дотацию жидкости следует начинать с 70–80 мл/кг/сут в увлажненном инкубаторе, хотя некоторым крайне незрелым детям может потребоваться больше. Дотация жидкости должна быть рассчитана индивидуально в соответствии с уровнем натрия в сыворотке, темпами диуреза и потерей веса.
- 3 Парентеральное питание следует начинать с рождения. Аминокислоты 1–2 г/кг/сут следует начинать вводить с первого дня и быстро наращивать до 2,5–3,5 г/кг/сут. Жиры должны быть начаты с первого дня и максимум до 4,0 г/кг/сут, при условии удовлетворительной переносимости.
- 4 Энтеральное питание материнским молоком следует начинать с первого дня жизни, если ребенок гемодинамически стабилен.

## Оценка артериального давления и перфузии

Аntenатальные стероиды, отсроченное пережатие пуповины, избежание ИВЛ связаны с более высоким средним артериальным давлением после рождения. Гипотензия и низкий системный кровоток связаны с неблагоприятными долгосрочными результатами, хотя критерии начала лечения и оптимальные способы терапии до сих пор не ясны [169].

Артериальное давление уменьшается с уменьшением срока гестации и постепенно увеличивается в течение первых 24 часов жизни, но широко варьирует в каждом гестационном возрасте [170]. Определение гипотензии как уровень среднего артериального давления меньше, чем гестационный возраст в неделях широко распространено, но у многих детей с РДС этот порог нарушен, и нет доказательств того, что лечение «измеренной в цифрах» гипотензии будет влиять на исход [169, 171].

Функциональная эхокардиография является полезным дополнением к оценке гипотензии, которая может быть связана с гиповолемией, наличием больших протоковых лево-правых шунтов или дисфункцией миокарда [172]. Гиповолемия, вероятно, зачастую переоценивается и введение болюсов солевыми растворами связано с худшими исходами [173]. Дофамин более эффективен, чем добутамин, в целях повышения артериального давления у новорожденных с гипотензией, хотя добутамин или адреналин могут быть предпочтительнее в условиях сниженной функции желудочков [174]. РКИ, исследующие пороговые значения АД для определения показаний к назначению инотропов были неудачными из-за плохой выборки пациентов; однако свежее наблюдательное исследование показало, что недоношенные дети, которым проводилось лечение изолированной гипотензии, определяемой как среднее артериальное давление меньше, чем гестационный возраст, имели более высокую выживаемость предостерегая «пермиссивную гипотензию» [175]. Разумно применять гидрокортизон для экстремально недоношенных детей с гипотензией, особенно с низким уровнем кортизола сыворотки, определенным лабораторно [176, 177].

ОАП может усугублять клиническое состояние у ребенка с РДС. У всех детей при рождении диагностируется открытый артериальный проток, большинство из которых закроеется самопроизвольно. Ингибиторы циклооксигеназы, такие как индометацин или ибупрофен, способствуют закрытию протоков, хотя ибупрофен имеет меньше побочных эффектов [178].

Парацетамол также может способствовать успешному закрытию протока, возможно, с меньшим количеством побочных эффектов со стороны почек, чем ибупрофен [179]. Мета-анализ доступных исследований показал, что пероральный прием ибупрофена в высоких дозах дает лучшие результаты закрытия ОАП, чем внутривенный ибупрофен или индометацин, хотя по сравнению с плацебо он влиял на значимый долгосрочный результат [180]. Рутинное применение индометацина или ибупрофена для всех детей в целях закрытия ОАП не считается хорошей практикой [181]. Допустимая толерантность к ОАП - это стратегия, которая проходит клинические испытания [182]. Хирургическое лигирование ОАП следует проводить только при неэффективной медикаментозной терапии и появлении клинического неблагополучия, с ним связанного [183]. Должен поддерживаться адекватный уровень гемоглобина (Hb). РКИ, сравнивающие более низкие более либеральные концентрации Hb (примерно на 1–2 г/дл ниже) показали снижение потребности в переливании крови без отрицательных последствий на этапе стационара, поэтому рекомендации британского комитета стандартов в гематологии основаны на более низких порогах гемоглобина [184]. Однако, последующий анализ долгосрочных данных в одном из исследований показал более благоприятные когнитивные исходы в группе с либеральными порогами Hb, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области [185,186]. Остается дискуссионным вопрос оптимального уровня гемоглобина: либеральный или политика ограничения гемотрансфузий.

### Рекомендации.

1. Лечение гипотензии рекомендуется, если она имеет клинические проявления в виде плохой перфузии тканей, олигоурии, ацидоза и неудовлетворительного времени наполнения капилляров, а не на основании полученного численного значения АД.

2. Если принято решение предпринять попытку терапевтического закрытия ОАП, то могут применяться индометацин, ибупрофен или парацетамол.

3. Концентрация гемоглобина (Hb) должна поддерживаться в допустимых пределах. Порог Hb для детей с тяжелой сердечно-легочной патологией 12 г/дл (НСТ 36%), 11 г/дл (НСТ 30%) при кислородозависимости, 7 г/дл (НСТ 25%) для стабильных детей старше 2 недель жизни.

### Разнообразные аспекты

После руководства, вышедшего в 2010 году, в данный обзор включены дополнительные более редкие аспекты ведения РДС. Генетические мутации, влияющие на систему сурфактанта, такие как врожденный дефицит SP-B и ABCA3 обычно фатальны, и в данном руководстве не описываются. Сурфактант-терапия может быть полезна в ситуациях, когда происходит вторичная инактивация сурфактанта, например, у новорожденных на ИВЛ с тяжелой пневмонией [187], легочным кровотечением [188] или синдромом аспирации мекония [189]. Нет показаний к рутинному или спасательному использованию оксид азота (iNO) у недоношенных детей [190]. Тем не менее, iNO продолжает использоваться, особенно в рекомендациях по ведению гипоплазии легких при ПРПО и доказанной легочной гипертензии, основываясь на наблюдениях, что оксигенация может значительно улучшаться, но имеются слабые доказательства с позиции улучшения долгосрочных исходов [191], и есть новые данные о связи между терапией iNO и злокачественными новообразованиями у детей [192]. Пока клинические испытания не завершены, решение относительно использования этой дорогостоящей терапии должно быть принято индивидуально и по возможности она должна быстро прекращаться, при отсутствии очевидного эффекта.

### Рекомендации

1. Сурфактант может быть использован при РДС на фоне врожденной пневмонии.

2. Сурфактант- терапия может применяться для улучшения оксигенации после легочного кровотечения.

3. Решение о применении iNO у недоношенных детей должно приниматься с осторожностью и ограничиваться теми, кто участвует в клинических исследованиях или при применении в терапевтических целях, когда диагностирована легочная гипертензия.

### Резюме рекомендаций.

<b>Пренатальная помощь</b>	<input type="checkbox"/> Недоношенные дети с риском развития РДС должны рождаться в центрах, где имеется соответствующая помощь, включая ИВЛ. <input type="checkbox"/> Грамотная родовая оценка должна включать оценку риска преждевременных родов и назначение ГКС матери, если риск умеренный или высокий. <input type="checkbox"/> Токोलитики могут быть использованы для пролонгирования беременности и отсрочки времени для начала действия стероидов или безопасной транспортировки в случае необходимости. <input type="checkbox"/> Сульфат магния следует назначать матерям с предстоящими преждевременными родами.
<b>Стабилизация</b>	<b>в</b> <input type="checkbox"/> Стремитесь отсрочить пережатие пуповины при рождении как

<p><b>род.зале</b></p>	<p>минимум на 1 мин.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Стабилизируйте недоношенных детей (&lt;28 недель гестации) в пластиковом пакете под источником лучистого тепла, чтобы предотвратить тепловые потери.</li> <li><input type="checkbox"/> Осторожно поддерживайте дыхание, используя СРАР, если это возможно, и, если требуется увеличение параметров, избегайте чрезмерных дыхательных объемов.</li> <li><input type="checkbox"/> Пульсоксиметрия может помочь контролировать реакцию сердечного ритма на стабилизацию. Начните с 21–30% кислорода у новорожденных 28–31 недель гестации и 30% кислорода у детей менее 28 недель и титруйте больше/меньше по мере необходимости в соответствии с целевыми показателями SpO<sub>2</sub>. Целевая SpO<sub>2</sub> - 80% или более через 5 минут.</li> <li><input type="checkbox"/> Интубацию при рождении следует рассматривать только для тех, кто не отвечает на данную тактику, хотя ранняя интубация и сурфактант могут потребоваться для детей с ранним тяжелым РДС, у которых выраженная ретракция грудины и высокий уровень кислорода.</li> </ul>
<p><b>Респираторная поддержка сурфактант</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Сурфактант животного происхождения следует использовать и вводить детям с РДС как можно раньше. Параметры СРАР: FiO<sub>2</sub> 0,30 при давлении 6 см. H<sub>2</sub>O представляются разумными в качестве показаний для введения. Повторная доза сурфактанта, если есть подтверждение РДС, может быть рассмотрена.</li> <li><input type="checkbox"/> Если возможно, вводите сурфактант методом LISA, но при условии клинической стабильности ребенка на СРАР при прогрессировании признаков РДС и при условии, что клиницист имеет опыт в технике.</li> <li><input type="checkbox"/> Интубированные дети часто могут быть экстубированы на СРАР, HFNC или NIPPV сразу после введения сурфактанта, при условии индивидуального подхода к ребенку и оценке его готовности.</li> <li><input type="checkbox"/> При потребности в проведении ИВЛ, старайтесь вентилировать как можно меньше времени, избегая гипероксии, гипоксии и волюмотравмы. Это может быть достигнуто наилучшим образом с помощью объемной вентиляции и установленными пределами тревог сатурации кислорода на уровне 89 и 95%.</li> <li><input type="checkbox"/> Применение кофеина должна быть рутинным, чтобы минимизировать потребность в вентиляции. Новорожденные должны находиться на неинвазивной респираторной поддержке, предпочтительнее чем на ИВЛ, если это возможно.</li> <li><input type="checkbox"/> Системные стероиды должны быть рассмотрены через 1-2 недели, чтобы облегчить экстубацию, если ребенок остается на ИВЛ.</li> <li><input type="checkbox"/> У недоношенных детей, находящихся на кислороде, целевая сатурация кислорода должна составлять от 90 до 94%. Для достижения этой цели, рекомендуемые пределы тревоги должны быть на уровне 89 и 95%.</li> </ul>
<p><b>Поддерживающий уход</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Постоянно поддерживать температуру тела 36,5–37,5 ° С.</li> </ul>

- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>□ Немедленно начать парентеральное питание с аминокислотами и жирами в стартовом объеме жидкости около 70–80 мл/кг/сут для большинства детей и ограничение дотации натрия в начале переходного периода. Энтеральное вскармливание материнским молоком также следует начинать в первый день, если ребенок стабилен.</li><li>□ Антибиотики должны использоваться разумно и прекращаться как можно раньше, когда сепсис исключен.</li><li>□ Необходим регулярный мониторинг артериального давления, чтобы поддерживать нормальную перфузию тканей, при необходимости использовать инотропы. Гемоглобин должен поддерживаться на приемлемом уровне.</li><li>□ Должны существовать протоколы мониторинга боли и дискомфорта ребенка и применяться нефармакологические методы обезболивания и разумное использование опиатов для инвазивных процедур.</li></ul> |
|--|---|

## Список литературы

- 1 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep;314(10): 1039–51.
- 2 Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35(3):175–86.
- 3 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010 Jun;97(4):402–17.
- 4 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353–68.
- 5 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
- 6 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Association of Perinatal Medicine [European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52:749–55.
- 7 <https://nightingale.vtoxford.org/reports.aspx>
- 8 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7652): 1049–51.
- 9 Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel PY, Kayem G, Kaminski M, et al. Neonatal outcomes in extremely preterm newborns admitted to intensive care after no active antenatal management: a population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018 Dec;203:150–5.
- 10 Vintzileos AM, Visser GH. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? [editorial]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):295–300.
- 11 Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17- OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019 Apr;126(5): 556-567.
- 12 McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T: The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):B2–7.
- 13 Alfircvic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun;6:CD008991.
- 14 Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):445–51.
- 15 Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 May;99(3):F181–8.
- 16 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec;(12): CD001058.
- 17 Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan;1(1):CD004661.
- 18 Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Study Group. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA*. 2014 Sep;312(11):1105–13.
- 19 Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct;345 oct09 2:e6226.
- 20 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No. 1b. February 2011. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_1b.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf).
- 21 Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar;3:CD004454.
- 22 Ehret DE, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct;1(6):e183235.
- 23 Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr;374(14):1311–20.

- 24 Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 May;98(3):F195–200.
- 25 Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):423–30.
- 26 Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug; 8:CD006614.
- 27 Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, 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 Jul;171(7):678–86.
- 28 Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul;7(7): CD003935.
- 29 Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJ. Association of fetal growth restriction with neurocognitive function after repeated antenatal betamethasone treatment vs placebo: secondary analysis of the ACTORDS randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2019 Feb; 2(2):e187636.
- 30 WHO. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: WHO; 2015.
- 31 Asztalos, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1102-1110.
- 32 Besnard AE, Wirjosekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(2):177–83.
- 33 Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015 Oct;95:249–63.
- 34 O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr.* 2010 May;156(5):846–7. 446 *Neonatology* 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361
- 35 Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology.* 2015;107(4):365–71.
- 36 Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One.* 2015 Feb;10(2):e0117504.
- 37 Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al.; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017 Dec;377(25):2445–55.
- 38 Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jan;218(1):1–18.
- 39 Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie SJ, Yoxall CW, Schoonakker B, et al.; Cord Pilot Trial Collaborative Group. Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan;103(1):F6–14.
- 40 Patel S, Clark EA, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Nov;211(5):519.e1–7.
- 41 Nagano N, Saito M, Sugiura T, Miyahara F, Namba F, Ota E. Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Aug;13(8):e0201528.
- 42 Katheria A, Garey D, Truong G, Akshoomoff N, Steen J, Maldonado M, et al. A randomized clinical trial of umbilical cord milking vs delayed cord clamping in preterm infants: neurodevelopmental outcomes at 22-26 months of corrected age. *J Pediatr.* 2018 Mar;194:76–80.
- 43 Katheria AC, Reister F, Hummler H, Essers J, Mendler M, Truong G, et al. Premature Infants Receiving Cord Milking or Delayed Cord Clamping: A Randomized Controlled Non-inferiority Trial (abstract LB 1). *Am J Obstet Gynecol* 2019 Jan;220(Suppl):S682.
- 44 Dekker J, Hooper SB, Martherus T, Cramer SJ, van Geloven N, Te Pas AB. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. *Resuscitation.* 2018 Jun;127:37–43.
- 45 Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2013 Oct;347 oct17 3:f5980.
- 46 Kelleher J, Bhat R, Salas AA, Addis D, Mills EC, Mallick H, et al. Oronasopharyngeal suction versus wiping of the mouth and nose at birth: a randomised equivalency trial. *Lancet.* 2013 Jul;382(9889):326–30.
- 47 Fischer HS, Schmölzer GM, Cheung PY, Bühner C. Sustained inflations and avoiding mechanical ventilation to prevent death or bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2018 Nov;27(150):180083.

- 48 Kirpalani H, Ratcliffe S, Keszler M, et al. The international “Sustained Aeration for Infant Lung” (SAIL) randomized trial. Presented at the Pediatric Academic Societies meeting, May 5–8, 2018, Toronto. Abstract 1852.1.
- 49 Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, et al.; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group. Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr*. 2014 Aug;165(2):234–239.e3.
- 50 McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O’Donnell CP. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e389–95.
- 51 Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998 Nov;53(1):81–94.
- 52 Meyer MP, Owen LS, Te Pas AB. Use of heated humidified gases for early stabilization of preterm infants: a meta-analysis. *Front Pediatr*. 2018 Oct;6:319.
- 53 McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;2:CD004210.
- 54 Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al.; HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(12): 1142–51.
- 55 Kapadia VS, Oei JL, Saugstad OD, Rabi Y, Finer NN, Tarnow-Mordi W et al: BradyPrem study: heart rate is the most vital signs during resuscitation of preterms. EPAS-2018: 4650.4.
- 56 Phillipos E, Solevåg AL, Pichler G, Aziz K, van Os S, O’Reilly M, et al. Heart rate assessment immediately after birth. *Neonatology*. 2016; 109(2):130–8.
- 57 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Isayama T, Dawson JA, Weiner G, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Room air for initiating term newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181825.
- 58 Lui K, Jones LJ, Foster JP, Davis PG, Ching SK, Oei JL, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May;5:CD010239.
- 59 Lamberska T, Luksova M, Smisek J, Vankova J, Plavka R. Premature infants born at [{}LT]25 weeks of gestation may be compromised by currently recommended resuscitation techniques. *Acta Paediatr*. 2016 Apr; 105(4):e142–50.
- 60 Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep; 103(5):F446–54.
- 61 Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr CC, Isayama T, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1):e20181828.
- 62 Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(1):20–9.
- 63 Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2(2):CD000510.
- 64 Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct;4(4):CD003063.
- 65 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
- 66 Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252–8.
- 67 Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RN, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild2018-315015.
- 68 Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team: Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi: 10.1136/archdischild2018-315051.
- 69 Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:40–46.e1.
- 70 Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The laryngeal mask airway and its use in neonatal resuscitation: a critical review of where we are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113(2):152–61.
- 71 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov;11:CD001456. Consensus Guidelines on the Management of RDS Neonatology 2019;115:432–450 447 DOI: 10.1159/000499361
- 72 Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks’ gestation. *Pediatrics*. 1999 Feb;103(2):E24.
- 73 De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3):e20180463.



- 74 Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2016 May;105(5):e237–9.
- 75 Verder H, Heiring C, Clark H, Sweet D, Jessen TE, Ebbesen F, et al. Rapid test for lung maturity, based on spectroscopy of gastric aspirate, predicted respiratory distress syndrome with high sensitivity. *Acta Paediatr.* 2017 Mar; 106(3):430–7.
- 76 Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology.* 2013;104(1):8– 14.
- 77 Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec;(12):CD010249.
- 78 Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012 Mar;88 Suppl 1:S3–4.
- 79 Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful Intubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2014 Jun; 14(1):155.
- 80 Sweet DG, Turner MA, Straňák Z, Plavka R, Clarke P, Stenson BJ, et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102(6):F497–503.
- 81 Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jul;52(7):968–75.
- 82 Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: are intratracheal steroids with surfactant a magic bullet? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan;193(1): 12–3.
- 83 Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al.; Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) Collaboration. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration. *JAMA.* 2018 Jun; 319(21):2190–201.
- 84 Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology.* 2018;114(1):69–75.
- 85 Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al.; Canadian Oxygen Trial Investigators. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA.* 2015 Aug;314(6):595–603.
- 86 Manley BJ, Kuschel CA, Elder JE, Doyle LW, Davis PG. Higher rates of retinopathy of prematurity after increasing oxygen saturation targets for very preterm infants: experience in a single center. *J Pediatr.* 2016 Jan;168:242–4.
- 87 Lundgren P, Hård AL, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LE, Hellström A. Implementing higher oxygen saturation targets reduced the impact of poor weight gain as a predictor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2018 May; 107(5):767–73.
- 88 Gajdos M, Waitz M, Mendler MR, Braun W, Hummler H. Effects of a new device for automated closed loop control of inspired oxygen concentration on fluctuations of arterial and different regional organ tissue oxygen saturations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314769>.
- 89 Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, Holland N, Dungan GC, Roehr CC, et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315342>.
- 90 Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2(2):CD000143.
- 91 Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun;6(6):CD001243.
- 92 Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb;14(1):14–20.
- 93 Welty SE. Continuous positive airway pressure strategies with bubble nasal continuous positive airway pressure: not all bubbling is the same: the Seattle Positive Airway Pressure System. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):661– 71.
- 94 Mazmanyan P, Mellor K, Doré CJ, Modi N. A randomised controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in preterm infants in a resourcelimited setting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jan;101(1):F16–20.
- 95 Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Oncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal prong versus nasal mask for applying CPAP to preterm infants: a randomized controlled trial. *Neonatology.* 2016;109(4):258–64.
- 96 Jensen CF, Sellmer A, Ebbesen F, Cipliene R, Johansen A, Hansen RM, et al. Sudden vs pressure wean from nasal continuous positive airway pressure in infants born before 32 weeks of gestation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Sep;172(9):824– 31.

- 97 Lampland AL, Plumm B, Worwa C, Meyers P, Mammel MC. Bi-level CPAP does not improve gas exchange when compared with conventional CPAP for the treatment of neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jan;100(1):F31–4.
- 98 Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb;2:CD003212.
- 99 Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenas V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO<sub>2</sub> removal: A randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Sep; 53(9):1245–51.
- 100 Klotz D, Schneider H, Schumann S, Mayer B, Fuchs H. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul; 103(4):F1–5.
- 101 Roehr CC, Yoder BA, Davis PG, Ives K. Evidence support and guidelines for using heated, humidified, high-flow nasal cannulae in neonatology: Oxford Nasal HighFlow Therapy Meeting, 2015. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):693–705.
- 102 Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb;2:CD006405.
- 103 Zivanovic S, Scrivens A, Panza R, Reynolds P, Laforgia N, Ives KN, et al. Nasal high-flow therapy as primary respiratory support for preterm infants without the need for rescue with nasal continuous positive airway pressure. *Neonatology.* 2019;115(2):175–81.
- 104 Reynolds P, Leontiadi S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jul;101(4):F284–7. 448 *Neonatology* 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361
- 105 Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for non-invasive support in neonates. *Clin Perinatol.* 2016 Dec;43(4):707–24.
- 106 Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Markers of successful extubation in extremely preterm infants, and morbidity after failed extubation. *J Pediatr.* 2017 Oct;189:113–119.e2.
- 107 Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct;10:CD003666.
- 108 Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants [{}<LT>]800 g ventilated with Volume Guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul;94(4):F279–82.
- 109 Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1999 Sep;27(9):1946–52.
- 110 Unal S, Ergenekon E, Aktas S, Altuntas N, Beken S, Kazanci E, et al. Effects of volume guaranteed ventilation combined with two different modes in preterm infants. *Respir Care.* 2017 Dec;62(12):1525–32.
- 111 De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Sep;174(6):639–45.
- 112 Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar;3(3): CD000104. 113 Iscan B, Duman N, Tuzun F, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. *Neonatology.* 2015;108(4):277–82.
- 114 Rossor TE, Hunt KA, Shetty S, Greenough A. Neurally adjusted ventilatory assist compared to other forms of triggered ventilation for neonatal respiratory support. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct;10:CD012251.
- 115 Van Zanten HA, Kuypers KL, Stenson BJ, Bachman TE, Pauws SC, Te Pas AB. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Sep;102(5):F395–9.
- 116 Mitra S, Singh B, El-Naggar W, McMillan DD. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2018 Apr;38(4): 351–60.
- 117 Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017 Feb;171(2):165–74.
- 118 Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:45–9.
- 119 Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Feb; 43(2):117–24.
- 120 Shalish W, Latremouille S, Papenburg J, Sant'Anna GM. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Jan;104(1):F89–97.
- 121 Buzzella B, Claire N, D'Ugard C, Bancalari E. A randomized controlled trial of two nasal continuous positive airway pressure levels after extubation in preterm infants. *J Pediatr.* 2014 Jan;164(1):46–51.
- 122 Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2(2):CD002061.

- 123 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al.; PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Jul; 3(7):534–43.
- 124 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al.; PHELBI Study Group. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO<sub>2</sub> targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Sep; 102(5):F376–82.
- 125 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006 May; 354(20):2112–21.
- 126 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Longterm effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov; 357(19):1893–902.
- 127 Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JL. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov; 196(10):1318–24.
- 128 Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017 Jun; 171(6):564–72.
- 129 Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al.; Investigators of the Canadian Neonatal Network (CNN) and the Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN). Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2019 Jan; 143(1):e20181348.
- 130 Amaro CM, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D'Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2018 May; 196:52–7.
- 131 Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov; 103(6):F523–9.
- 132 Vesoulis ZA, McPherson C, Neil JJ, Mathur AM, Inder TE. Early high-dose caffeine increases seizure burden in extremely preterm neonates: a preliminary study. *J Caffeine Res*. 2016 Sep; 6(3):101–7.
- 133 Halliday HL. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017; 111(4):415–22.
- 134 Zeng L, Tian J, Song F, Li W, Jiang L, Gui G, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Nov; 103(6):F506–11.
- 135 Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early ([{LT}] 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct; 10:CD001146.
- 136 Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 May; 96(3):F190–4.
- 137 Tanney K, Davis J, Halliday HL, Sweet DG. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies. *Neonatology*. 2011; 100(3):285–9.
- 138 Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.; PREMILOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016 Apr; 387(10030): 1827–36. Consensus Guidelines on the Management of RDS *Neonatology* 2019; 115:432–450 449 DOI: 10.1159/000499361
- 139 Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC Trial group. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jan; 104(1):F30–5.
- 140 Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 1:- CD001969.
- 141 Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al.; NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct; 373(16): 1497–506.
- 142 Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al.; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2018 Jan; 378(2):148–57.
- 143 Shinwell ES. Are inhaled steroids safe and effective for prevention or treatment of bronchopulmonary dysplasia? *Acta Paediatr*. 2018 Apr; 107(4):554–6.
- 144 McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Oct; 22(5):314–20.
- 145 Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018 May; 107(5):784–90.
- 146 Fleishman R, Mossabeb R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to routine premedication for nonemergent intubations in a level IV neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2018 Mar; 35(4):336–44.
- 147 Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014 May; 14(1):120.

- 148 Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using paralytic as part of premedication for elective intubation of premature neonates may result in transient impairment of ventilation. *Am J Perinatol.* 2018 Sep;35(11):1127–30.
- 149 Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jul; 95(4):F241–51.
- 150 Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan;1: CD002052.
- 151 Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul;7:CD001069.
- 152 Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb;2: CD011494.
- 153 Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep;9:CD011506.
- 154 Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, et al.; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. *J Pediatr.* 2016 Aug;175:61–67.e4.
- 155 Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1(1):CD001074.
- 156 Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, Fawzi WW, Missmer SA, Lieberman E, et al. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Jan; 137(1):e20152238.
- 157 Charpak N, Tessier R, Ruiz JG, Hernandez JT, Uriza F, Villegas J, et al. Twenty-year follow-up of kangaroo mother care versus traditional care. *Pediatrics.* 2017 Jan;139(1): e20162063.
- 158 Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2015 Mar; 42(1):195–206.
- 159 [www.nice.org.uk/guidance/cg149](http://www.nice.org.uk/guidance/cg149) 160 McPherson C, Liviskie C, Zeller B, Nelson MP, Newland JG. Antimicrobial stewardship in neonates: challenges and opportunities. *Neonatal Netw.* 2018 Mar;37(2):116–23.
- 161 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12(12):CD000503.
- 162 Barrington KJ. Management during the first 72 h of age of the periviable infant: an evidence-based review. *Semin Perinatol.* 2014 Feb;38(1):17–24.
- 163 Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar;3:CD005949. 164 Kawai M. Reevaluation of protein intake for preterm infants. *Am J Perinatol.* 2018 Oct; 35(12):1138–41.
- 165 Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2303–5.
- 166 Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar; 3(3):CD000504.
- 167 Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug;8:CD001241.
- 168 Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun; 6:CD002971.
- 169 Dempsey EM. What should we do about low blood pressure in preterm infants? *Neonatology.* 2017;111(4):402–7.
- 170 Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2014 Apr;34(4):301–5.
- 171 Pereira SS, Sinha AK, Morris JK, Wertheim DF, Shah DK, Kempley ST. Blood pressure intervention levels in preterm infants: pilot randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* doi: 10.1136/archdischild2017-314159.
- 172 Singh Y, Roehr CC, Tissot C, Rogerson S, Gupta S, Bohlin K, et al.; European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Education, training, and accreditation of Neonatologist Performed Echocardiography in Europe framework for practice. *Pediatr Res.* 2018 Jul;84(S1 Suppl 1):13–7.
- 173 Finn D, Roehr CC, Ryan CA, Dempsey EM. Optimising intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge. *Neonatology.* 2017;112(2):163–71.
- 174 Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3(3):CD001242.
- 175 Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, et al.; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102(6):490–6.
- 176 Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec;12(12):CD003662. 450 *Neonatology* 2019;115:432–450 Sweet et al. DOI: 10.1159/000499361

- 177 Peeples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol*. 2017 Aug;37(8):943–6.
- 178 Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep;9:CD003481.
- 179 Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr;4: CD010061.
- 180 Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar; 319(12):1221–38.
- 181 Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al.; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birthweight infants. *N Engl J Med*. 2001 Jun; 344(26):1966–72.
- 182 Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AH, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr*. 2018 Aug;18(1):262.
- 183 Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2017 May;171(5):443–9.
- 184 <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/transfusion-for-fetuses-neonates-and-older-children/>
- 185 Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al.; PINTOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1): 207–13.
- 186 Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7–16.
- 187 Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017 Aug;11(8): SC09–12.
- 188 Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul;7(7):CD005254.
- 189 El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; 12(12):CD002054.
- 190 Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD000509.
- 191 Ellsworth KR, Ellsworth MA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH, Carey WA. Association of early inhaled nitric oxide with the survival of preterm neonates with pulmonary hypoplasia. *JAMA Pediatr*. 2018 Jul; 172(7):e180761.
- 192 Dixon F, Ziegler DS, Bajuk B, Wright I, Hilder L, Abdel Latif ME, et al. Treatment with nitric oxide in the neonatal intensive care unit is associated with increased risk of childhood cancer. *Acta Paediatr*. 2018 Dec; 107(12):2092–8.