

ՇՆՋԱՌԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՎԱՐՄԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ուղեցույցը տրամադրում է շնչառական խանգարումների համախտանիշի վարման արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել շնչառական խանգարումների համախտանիշ ախտորոշմամբ նորաձինների մոտ ելքերը:

Մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է ՀՀ ԱՆ գլխավոր մասնագետի ղեկավարած աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն են հանդիսացել Եվրոպական առաջատար նեոնատոլոգների խմբի կողմից 2013 թ. հեղինակած և 2016 թ. վերանայած «Շնչառական խանգարումների համախտանիշի բուժման Եվրոպական կոնսենսուս» <<European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome>> ուղեցույցը, որը հավանության է արժանացել նաև Պերինատալ Բժշկության Եվրոպական Ասոցիացիայի կողմից: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) [6]: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Նեոնատալ Բժշկության Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Ուղեցույցը նախատեսված է նեոնատոլոգների, մանկական ռեանիմատոլոգների, մանկաբույժների, մանկաբարձ գինեկոլոգների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված սովյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են շնչառական խանգարումների համախտանիշի ախտորոշման, կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի, բուժական միջամտությունների և ելքերի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները:

Հեղևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության շնչառական խանգարումների համախտանիշին վերաբերող բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ որոշ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ, այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա բարձր մահացության և նյարդաբանական շեղումների զարգացման ռիսկով պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ցուցումների ուսումնասիրման, սրեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, ուղեցույցեր, նորածին, շնչառական խանգարումների համախտանիշ, անտենարալ սրերոիդներ, շնչուղիներում շարունակական դրական ճնշում, մեխանիկական օդափոխություն, սնուցում, բաց զարկերակային ծորան, անհաս նորածին, սուրֆակտանտային թերապիա, ջերմակարգավորում

Պատասխանատու համակարգող

Մազմանյան Պ.Ա., բ.գ.դ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի շարունակական բժշկական կրթության ֆակուլտետի նեոնատոլոգիայի ամբիոնի վարիչ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր նեոնատոլոգ, ՄՄԱՊԳՀԿ նորածնային վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքների ղեկավար:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Կալենտերյան Հ.Զ., ՀՀ ԱՆ գլխավոր մանկական ռեանիմատոլոգ անեսթեզիոլոգ, Նեոնատալ Բժշկության Հայկական ասոցիացիայի նախագահ, Մուրացան համալսարանական կլինիկա, մանկական և նորածնային վերակենդանացման կլինիկայի ղեկավար
- Դարակչյան Մ.Ա., Գրիգոր Նարեկացի ԲԿ, նորածնային բաժնի վարիչ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ 2016 թ. չի ստացել որևէ ֆինանսական աջակցություն: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես ծնարանում, այնպես էլ նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում (ՆԻԹԲ) գտնվող նորածինների համար:

Բովանդակություն

Նախաբան

1. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն
2. Նախածննդյան խնամք
3. Կայունացում ծնարանում
4. Սուրֆակտանտային թերապիա
 - 4.1. Սուրֆակտանտի ներմուծման մեթոդները
 - 4.2. Սուրֆակտանտային պատրաստուկներ
 - 4.3. Սուրֆակտանտի ներմուծման ժամանակը
5. Կայունացումից հետո թթվածնի օգտագործում
6. Ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակություն
7. Մեխանիկական օդափոխության մոտեցումները
 - 7.1. Կոֆեինային թերապիա
 - 7.2. Թույլատրելի հիպերկարբիա
 - 7.3. Պոստնատալ ստերոիդներ
8. Մշտադիտարկում և հարակից խնամք
 - 8.1. Ջերմաստիճանային վերահսկողություն
 - 8.2. Հեղուկների վաղ ներմուծում և սնուցում
 - 8.3. Հակաբիոտիկներ
9. Արյան ճնշման և պերֆուզիայի կարգավորում
10. Ցավ և ցավազրկում
11. Այլ մոտեցումներ
12. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հավելված

Գրականության ցանկ

Հապավումներ

ՇԽՀ-շնչառական խանգարումների համախտանիշ

ԱՇ - արհեստական շնչառություն

գ - գրամ

ԷՍԳ - էլեկտրասրտագրություն

ՆԷԿ - նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտ

ՆՓԱ - ներփորոքային արյունազեղում

ՊՆԱԴ - պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում

ՍԶՀ - սրտի զարկերի հաճախականություն

սմ ջ. ս. - սանտիմետր ջրի սյան

վրկ - վայրկյան

CPAP - շարունակական դրական ճնշում շնչուղիներում

NIPPV-քթային ընդմիջվող դրական ճնշմամբ օդափոխություն

HFOV-բարձր հաճախականությամբ օքսիլատոր օդափոխություն

PEEP - դրական ճնշում արտաշնչման վերջում

PIP - ներշնչման առավելագույն ճնշում

SpO2 - արյան թթվածնային հագեցվածություն

Նախաբան

Շնչառական խանգարումների համախտանիշը հանդիսանում է անհաս նորածինների մոտ հաճախակի հանդիպող նշանակալի խնդիր: Վերջինիս բուժման մոտեցումները վերջին տարիների բարելավվել են՝ բերելով անհաս նորածինների ապրելիության ավելացման: Այս ամենը սակայն զուգորդվել է նաև բրոնխաթոքային դիսպլազիայի հաճախականության ավելացմամբ [1]: 2006 թ. սկսած տարբեր Եվրոպական երկրներից նեոնատոլոգների խումբը հանդիպում են 3 տարին մեկ անգամ՝ քննարկելու նորագույն գրականության տվյալները և համաձայնեցնելու շնչառական խանգարումների համախտանիշի զարգացման բարձր ռիսկի խմբում գտնվող անհաս նորածինների վարման մոտեցումները՝ Եվրոպայում վերջիններիս ելքերի բարելավման համար: Առաջին կոնսենսուսային փաստաթուղթը ստեղծվել է 2007 թ., որը այնուհետև վերանայվել է 2010 թ. և 2013 թ. [2-4]:

Չնայած սուրֆակտանտային անբավարարությունը հանդիսանում է ՇԽՀ զարգացման հիմնական պատճառ անհաս նորածինների մոտ ծնվելուց անմիջապես հետո, վերջին տարիներին լայնորեն կիրառվող բուժական մոտեցումները նշանակալի փոխակերպել են հիվանդության ընթացքը: Վաղ սուրֆակտանտային և CPAP թերապիաների իրականացման արդյունքում դասական համարվող ՇԽՀ ռենտգենաբանական պատկերը, որը ներկայացված էր սպիտակ թոքերով և բրոնխոգրամայով, ներկայումս հազվադեպ է հանդիպում: Արյան գազերի ուսումնասիրություն ներառող ՇԽՀ սահմանումը և ներկայումս լայնորեն կիրառելի չէ, քանի որ կլինիցիստները շարժվում են առաջ՝ առաջնորդություն տալով սուրֆակտանտային թերապիայի իրականացմանը հիվանդության առավել վաղ շրջաններում հիմնված հիվանդության կլինիկական ընթացքի և թթվաճնային կարիքի գնահատման վրա: 2015 թ. Եվրոպայում ծնված 4142 նորածիններից, որոնք տվյալները ներառվել էին Վերմոնտ Օքսֆորդ Նեթվորկում, ՇԽՀ կողավորում ստացել են 80% նորածինները, որոնք ծնվել են 28 շաբաթ գեստացիոն տարիքում: Այս ցուցանիշը հասել է մինչև 95% 24 շաբաթ գեստացիոն տարիքի դեպքում [5]: Ներկայացված ցուցանիշների մեծությունը կարող է պայմանավորված լինել այն փաստով, որ նորածինները ՇԽՀ կողավորվել են՝ հիմնված սուրֆակտանտի կանխարգելիչ և բուժական ներմուծման վրա: ՇԽՀ բուժման նպատակն է ապրելիության հաճախականության ավելացումը, միաժամանակ նվազացնելով հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները՝ ներառյալ բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման ռիսկը:

1. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է ՀՀ ԱՆ գլխավոր մասնագետի ղեկավարած աշխատանքային խմբի կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներ են հանդիսացել Եվրոպական առաջատար նեոնատոլոգների խմբի կողմից 2013 թ. մշակված և 2016 թ. վերանայված «Շնչառական խանգարումների համախտանիշի բուժման Եվրոպական կոնսենսուս» «European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome» ուղեցույցը: Բացի հիմնական դրույթներից այստեղ մեկնաբանված են առավել վիճահարույց սկզբունքները, որոնք կարող են հանգեցնել ՇԽՀ վարման ընդունված գործելաոճի որոշակի փոփոխությունների: Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ [համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն], ազգային կամ համաշխարհային

ամփոփումների կարգավիճակ, անզլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադատապատգիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող ուղեցույցում կիրառվել է GRADE համակարգի մոդիֆիկացիան, որը ներկայացված է հավելված 1: Համաձայն այս մեթոդաբանության GRADE համակարգի ներքո հնարվոր են խորհուրդների չորս խմբեր՝ ուժեղ խորհուրդ օգտին, ուժեղ խորհուրդ օգտին, թույլ խորհուրդ օգտին և թույլ խորհուրդ օգտին: Ուժեղ խորհուրդ օգտին կամ բուժական միջամտության օգտին, թույլ խորհուրդ օգտին կամ բուժական միջամտության օգտին և թույլ խորհուրդ օգտին կամ բուժական միջամտության օգտին: Ուժեղ խորհուրդը ձևակերպվում է **«մենք խորհուրդ ենք տալիս»** արտահայտությամբ մինչդեռ թույլ խորհուրդը՝ **«մենք առաջարկում ենք»**: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

2. Նախաձննդյան խնամք

Ներկայումս առկա չեն ինքնաբեր կամ էլեկտիվ վաղաժամ ծննդաբերությունները կանխարգելող արդյունավետ միջամտություններ, որոնք կբարելավեն նորածինների ելքերը: Այնուամենայնիվ, ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկի խմբում գտնվող հղի կինը, որը անամնեզում ունեցել է վաղաժամ ծննդաբերություն կամ ներկայումս ունի կարճացած արգանդի պարանոց ՈՒՁՀ հետազոտության արդյունքում, կարող է ստանալ պրոգեստերոնի պատրաստուկներ: Վերջինիս օգտագործումը բերում է վաղաժամ ծննդաբերությունների և պերինատալ մահացության հաճախականության իջեցման [7]: Վերոնշյալը արդյունքը ոչ միշտ է առկա պրոգեստերոնի նշանակման բոլոր դեղաչափերի դեպքում և ներկայումս բացակայում են ուսումնասիրությունները, որտեղ հետազոտվել են վերջինիս նշանակման կարճաժամկետ և երկարաժամկետ ազդեցությունը նորածնի և հետագայում մանկան վրա [9]: Վզիկի կարումը ևս նվազեցնում է վաղաժամ ծննդաբերությունների քանակությունը, սակայն բացակայում են տվյալները պերինատալ ելքերի բարելավման հետ կապված [10]: Հղիությունների միջև ժամանակահատվածի պահպանումը իջեցնում է կրկնակի վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը, իսկ Կեսարյան հատմամբ ծննդալուծումը մեծացնում է հաջորդ վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը: ՇԽՀ

կանխարգելումը և ելքերի բարելավմանը ուղղված միջոցառումները հնարավոր է իրականացնել անգամ, եթե հնարավոր չէ կանխել վաղաժամ ծննդաբերությունը: Հղիության պահպանումը կարող է նպաստել պտղի <<պատրաստվածության>> ավելացմանը կամ ստեղծել հնարավորություն վերջինիս տեղափոխելու անհաս նորածինների խնամքի մեջ առավել մասնագիտացված կենտրոններ: Արգանդի վզիկի երկարության չափումը՝ համադրած պտղի կողմից արտադրված ֆիբրոնեկտինի որոշման հետ, օգնում է գնահատել մոտակա 7 օրերի ընթացքում ծննդաբերության բարձր ռիսկի խմբի հղիներին և իրականացնել առավել ուղղորդված անտենատալ բուժական միջամտություններ [11]: Ծայրահեղ անհաս նորածինները, որոնք ունեն ՇԽՀ զարգացման շատ բարձր ռիսկ, պետք է ծննդալուծվեն կենտրոններում, որտեղ առկա են համապատասխան հմտություններ ունեցող մասնագետներ: Այս նորածինների մոտ երկարաժամկետ առողջական ելքերի բարելավվում են, եթե առաջնային նորածնային միջամտությունները և խնամքը իրականացվում է առավել մասնագիտացված կենտրոններում [12]: Եթե առկա է թաղանթների վաղաժամ պատռում, ապա հակաբակտերիալ թերապիան նպաստում է հղիության տևողության երակարացմանը և նորածնային հիվանդացության՝ ներառյալ սուրֆակտանտի օգտագործման հաճախականության իջեցմանը: Հակաբակտերիալ թերապիայի ընտրության ժամանակ պետք է զերծ մնալ կո-ամոքսիկլավի կիրառումից, քանի որ վերջինս կապված է նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտների զարգացման ռիսկի ավելացման հետ [13]: Անկասկած վաղաժամ ծննդաբերությամբ ավարտվող հղիության դեպքում մագնեզիումի սուլֆատի ներարկումը սահմանային իջեցնում է ուղեղային կաթվածի հաճախականությունը [14], չնայած Ավստրալիական հետազոտության մեջ, որտեղ ուսումնասիրվել է տվյալ թերապիայի երկարաժամկետ ազդեցությունը ցույց է տրվել դպրոցական տարիքի շրջանում տարբերությունների բացակայություն [15]: Տոկոլիտիկ դեղորայքը կարող է օգտագործվել ծննդաբերության կարճաժամկետ հետաձգման, առավել բարձր մակարդակի բուժ հաստատություն տեղափոխման կազմակերպման և անտենատալ կորտիկոստերոիդների ազդեցության զարգացման համար: Այնուամենայնիվ տոկոլիտիկ դեղորայքի օգտագործումը անտենատալ կորտիկոստերոիդներ ստացած մայրերի մոտ, որոնք ներառվել են պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների 2 համեմատական խմբերի մեջ, արդյունքների տարբերության չի բերել [16]: Հաշվի առնելով այս ամենը պետք է օգտագործվի դեղորայք, որոնք անվտանգ են մոր համար՝ օքսիտոցինի անտագոնիստներ կամ կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ [17]: Երկու դեղորայքները ցուցաբերել են համանման արդյունավետություն և դիտվել են համանման պերինատալ ելքեր: Վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկով հղիների խմբում անտենատալ կորտիկոստերոիդների

կիրառությունը բերում է ապրելիության ավելացման, ՇԽՀ, ՆԷԿ և ՆՓԱ ռիսկի նվազման: Վերջինս նաև չի բերում մայրական կամ նորածնի կարճաժամկետ կողմնակի ազդեցությունների հաճախականության ավելացման: Անտենատալ կորտիկոստերոիդների կիրառման դրական ազդեցությունները ցույց են տրվել ինչպես 1970 թ., այնպես էլ ներկայումս իրականացված հետազոտություններում [18]: Անտենատալ կորտիկոստերոիդների կիրառումը ցուցված է բոլոր մինչև 34 շաբաթ գեստացիայով վաղաժամ ծննդաբերությունների դեպքում: Չնայած սահմանափակ են մինչև 26 շաբաթ գեստացիայով կամ խիստ անհաս զույգեր ներառող պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ, որոշ օբզերվացիոն հետազոտությունների արդյունքներ ցույց են տալիս, որ անտենատալ կորտիկոստերոիդների օգտագործումը այդ հղիների մոտ ևս իջեցնում է նորածնային մահացությունը [19,20]: 34-36 շաբաթ գեստացիայով հղիությունների ժամանակ անտենատալ ստերոիդների օգտագործումը ևս բերում է կարճաժամկետ շնչառական հիվանդացության ռիսկի նվազման, սակայն չի իջեցնում մահացության ռիսկը [21]: Տվյալ գեստացիայով հղիության կիրառման դեպքում բացակայում են նաև անտենատալ կորտիկոստերոիդների ազդեցության երկարաժամկետ արդյունքները: 37-39 գեստացիայով էլեկտիվ կեսարյան հատումներից առաջ տրվող անտենատալ կորտիկոստերոիդները իջեցնում են նորածնային վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի բաժին ընդունման ռիսկը [22]: Չնայած նրան, որ ՆԻԹԲ 1 ընդունում կանխարգելելու համար պետք է ներմուծել կորտիկոստերոիդներ 22 էլեկտիվ կեսարյան հատումների իրականացման ժամանակ: Անտենատալ շրջանում կորտիկոստերոիդներ ստացած հասուն նորածինները մշտադիտարկման տվյալները սահմանափակ են: Անտենատալ կորտիկոստերոիդների ազդեցության օպտիմալ ժամանակահատվածը կազմում է վերջին դոզայի ներմուծումից հետո 24 ժամից մինչև 7 օր ընկած ժամանակահատվածը: 14 օր անց ազդեցությունը վերանում է: Առկա են անտենատալ կորտիկոստերոիդների 1-2 շաբաթ անց կրկնակի ներմուծման մասին քննարկումներ: Կրկնակի կուրսերի ներմուծումը չի իջեցնում նորածնային մահացության ռիսկը, սակայն իջեցնում է ՇԽՀ և կարճաժամկետ խնդիրների զարգացման ռիսկը: Վերջինս բերում է նաև նորածնի ծննդյան քաշի նվազմանը և վերջինիս իրականացման հեռակա արդյունավետության մասին տվյալները բացակայում են [23]: ԱՀԿ խորհուրդ է տալիս կրկնակի եզակի դոզայի ներմուծում այն հղիներին, որոնց մոտ ծննդաբերությունը տեղի չի ունենում առաջին դոզային ներմուծումից հետո 7 օրերի ընթացքում, սակայն պահպանվում է մոտակա 7 օրերի ընթացքում վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը [24]: Քիչ հավանական է, որ 32 շաբաթից հետո կրկնակի ներմուծվող դոզաները նպաստում են ելքերի բարելավմանը,

և ներկա երկարաժամկետ հսկողության հետազոտությունները ցույց չեն տվել դպրոցական տարիքում որևէ դրական ազդեցություն մահացության կամ հաշմանդամության հաճախականության նվազման տեսքով [25]: Վերջին պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներում, որոնք իրականացվել են ցածր կամ միջին եկամտով երկրներում, ցույց է տրվել, որ անտենատալ ստերոիդների նշանակման արդյունքում բարձրանում է նորածնային մահացությունը կամ մայրական ինֆեկցման հաճախականությունը [26]: Հետազոտություններում ներառված նորածինները ունեցել են ավելի քան 2 կգ մարմնի զանգված, և այս տվյալները խոսում են այն մասին, որ կարևոր է անտենատալ կորտիկոստերոիդների նշանակումից առաջ հղիության ժամկետի ճիշտ որոշումը, վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկի և նորածնային բաժանմունքների հնարավորությունների գնահատումը: Կորտիկոստերոիդները հանդիսանում են նշանակալի կողմնակի ազդեցություններով հզոր դեղորայքային խումբ: Վերջիններիս ճիշտ օգտագործման արդյունքում վերջիններս բերում են ելքերի բարելավմանը: Հակառակ դեպքում կարող են ունենալ կողմնակի ազդեցություններ պտղի և պլացենտայի աճի խանգարման, գլխուղեղի ապոպտոզի արագացման և ինֆեկցիայի ռիսկի բարձրացման տեսքով: Կորտիկոստերոիդների օգտագործման սահմանափակման կարելի է հասնել վաղաժամ ծննդաբերությունների ռիսկի ճիշտ գնահատմամբ և վաղ էլեկտիվ կեսարյան հատումների չիրականացմամբ: Որոշ դեպքերում եթե առկա է վաղ կեսարյան հատման իրականացման անհրաժեշտություն, ապա թոքերի հասունության գնահատումը հանդիսանում է առավել ընդունելի տարբերակ ի համեմատ բոլոր կանանց անտենատալ կորտիկոստերոիդների նշանակման [27]: Հավելյալ պետք է նշել, որ առկա չէ ապացուցողականություն, որը ցույց է տալիս, որ կեսարյան հատմամբ ծննդալուծված անհաս նորածինների ելքերը առավել լավն են ի համեմատ նորմալ բիոմեխանիզմով ծննդալուծման:

Այսպիսով՝

- **Մինչև 28-30 շաբաթ հղիության ժամկետով և վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկով կանայք պետք է տեղափոխվեն բժշկական կենտրոններ, որտեղ առկա է ՇԽՀ բուժման փորձ (C1)**
- **Անտենատալ կորտիկոստերոիդների եզակի կուրս պետք է ստանա յուրաքանչյուր վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկով կին մինչև 34 շաբաթ հղիության ժամկետ (A1)**
- **Անտենատալ կորտիկոստերոիդների կրկնակի եզակի կուրս ցուցված է այն կնոջը, որը կորտիկոստերոիդների առաջին կուրսը ստացել է 1-2 շաբաթ առաջ,**

սակայն ներկայումս ևս գտնվում է վաղաժամ ծննդաբերության բարձր ռիսկի խմբում, իսկ հղիությունը կազմում է 32-34 շաբաթից քիչ (A2)

- Անտենատալ կորտիկոստերոիդները կարող են նշանակվել ծննդաբերության մեջ չգտնվող և կեսարյան հատմամբ ծննդալուծվել պլանավորվող կանանց մինչև 39 շաբաթ հղիության ժամկետը (B2): Սակայն վաղ կեսարյան հատման իրականացման համար պետք է ունենալ հստակ ցուցումներ, իսկ էլեկտիվ կեսարյան հատմամբ ծննդալուծումը պետք է իրականացվի 39 շաբաթ հղիության ժամկետից հետո
- Ուշ անհաս գեստացիայով հղիությունների դեպքում, որոնք բարդացած են վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկով, անտենատալ կորտիկոստերոիդները կարող են նշանակվել, եթե առկա չէ խորհրամանիոնիտ (C2)
- Վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկով կանանց մոտ արգանդի վզիկի երկարության չափումը և ֆիբրոնեկտինի որոշումը նպաստում է չհիմնավորված հոսպիտալիզացիայի և տոկոլիտիկ դեղորայքի/անտենատալ կորտիկոստերոիդների կիրառման նվազմանը (B2)
- Տոկոլիտիկ դեղորայքը պետք է կիրառվի կարճաժամկետ, ծայրահեղ անհաս հղիությունների դեպքում՝ անտենատալ կորտիկոստերոիդների կուրսի ավարտման կամ այլ կենտրոն տեղափոխման համար (B1)

3. Կայունացում ծնարանում

ՇԽՀ նորածինները ծննդաբերությունից հետո դժվարությամբ են կարողանում պահպանել ավվեոլների օդակրությունը, չնայած մեծամասնությունը փորձում է ինքնուրույն շնչել: Հետևաբար աջակցությունը, որը ցուցաբերվում է այս նորածիններին առավել ճիշտ է անվանել կայունացում, քան վերակենդանացում: Եվրոպական Վերակենդանացման Ուղեցույցի 2015 թ. վերանայված տարբերակում ներկայացված են ապացուցողականության վրա հիմնված քայլեր, որոնք նկարագրում են պոստնատալ շրջանում նորածինների գնահատումը և աջակցությունը՝ ներառյալ նորածնի կյանքի պահպանմանը ուղղված քայլերի հաջորդականությունը [28]: Երբ առկա է ՇԽՀ անհաս նորածին, ապա պետք է հնարավորություն տալ վերջինիս մինիմալ միջամտությունների իրականացմամբ անցնել ադապտացիոն շրջանը, քանի որ յուրաքանչյուր միջամտություն կարող է վնաս պատճառել նորածնին [29]: Պորտալարի սեղմման ժամանակահատվածը շատ կարևոր է: Ավանդաբար անհաս նորածնի պորտալարը սեղմվել և հատվել է ծննդից անմիջապես հետո, որը թույլ է տվել նեոնատոլոգին արագ սկսել տաքացուցիչ տակ վերակենդանացման

միջոցառումները: Այն հետազոտությունները, որտեղ ոչխարների պտուղների մոտ իրականացվել է պորտալարի սեղմում մինչև թոքերի օդով լցվելը, ցույց է տրվել ձախ փորոքի մղման ֆունկցիայի իջեցում, որը կրել է սուր անցողիկ բնույթ: Պորտալարի սեղմման ուշացումը թոքերի օդով լցվելուց հետո բերել է առանց ճնշման տատանումների զարգացման առավել հարթ ադապտացիայի շրջանի [30]: պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումները ցույց են տվել, որ պլացենտոֆետալ տրանսֆուզիայի արդյունքում դիտվել է առավել բարձր հեմատոկրիտ, արյան ճնշում, ինչպես նաև առավել քիչ ինոտրոպների օգտագործման կարիք՝ նկատելի պակաս ներփորոքային արյունազեղումներով [31]: Անհաս նորածինների պորտալարի կթումը կարող է հանդիսանալ պորտալարի ուշ սեղմման այլընտրանք, մասնավորապես կեսարյան հատման իրականացման կամ անհապաղ իրավիճակների դեպքում: Սակայն այս միջամտության անվտանգության նկատառումները պահպանվում են, քանի որ հետազոտությունները բացակայում են [32, 33]: Ներկայումս միակ առկա հետազոտությունը, որտեղ ներառված են եղել 208 32 շաբաթից ցածր գեստացիոն տարիքով նորածիններ ցույց է տրվել, հիվանդանոցային ելքերի տեսանկյունից տարբերությունների բացակայություն, սակայն դիտվել է 18 ամսեկան տարիքում նյարդաբանական զարգացման ելքերի բարելավում [35]: Ավստրալիական Պլացենտար Տրանսֆուզիայի հետազոտությունը պետք է համեմատի 1600 30 շաբաթ և ցածր գեստացիոն տարիքով նորածիններ, որոնց մոտ համեմատվել է պորտալարի անմիջապես սեղմումը պորտալարի ուշ՝ 60վ անց, սեղման հետ [36]:

Ծննդից անմիջապես հետո պահպանելու համար մարմնի ջերմաստիճանը նորածինն պետք է դնել պոլիթեթիլենե տոպրակի մեջ և տեղադրել տաքացուցիչի տակ: Շեշ անհաս նորածինները կայունացման ժամանակ կարող են կարիք ունենալ թոքերի բացման՝ թթվածնաօդային խառնուրդով կամ թթվածնով: Վերակենդանացման իրականացումը օդով հասուն նորածինների մոտ բերում է մահացության ցուցանիշների իջեցման, իսկ 100% թթվածնի օգտագործումը կարող է վնասակար լինել անհաս նորածինների մոտ՝ բերելով օքսիդատիվ սթրեսի ավելացման [37]: Էքստրեմալ ցածր մարմնի զանգվածով նորածինների մոտ 30-40% թթվածնի օգտագործմամբ պետք է հասնել ադապտացիոն շրջանի համար բնորոշ նորմալ պրեդուկտալ սատուրացիայի ցուցանիշների, որը որոշվում է աջ նախաբազկի վրա պուլսօքսիմետրիայի միջոցով [38,39]: Թթվածնի ցածր մակարդակից սկսելը և ավելացնելը անհրաժեշտության դեպքում հանդիսանում է առավել ընդունելի քայլերի հաջորդականություն, որը թույլ է տալիս կանխարգելել օքսիդատիվ սթրեսը, չնայած թթվածնի 21% կոնցենտրացիան հիմնականում անբավարար է անհաս նորածինների վերակենդանացման իրականացման համար, և վերջիններս հիմնականում կարիք ունեն

30% թթվածնի կոնցենտրացիայի: Տվյալ հարցին առավել բազմակողմանի պատասխանելու համար անհրաժեշտ է իրականացնել հետազոտությունների [40]:

Սրտի զարկերի հաճախականության որոշումը աուսկուլտատիվ կամ պորտալարի պուլսացիայի հաշվման մեթոդներով ճշգրիտ չէ, և ԷՍԳ մոնիտորինգի իրականացումը ծնարանում հանդիսանում է առավել արագ պրակտիկ այլընտրանք ինչպես վերոնշյալ մեթոդներին, այնպես էլ պուլսօքսիմետրիայի մեթոդին: Սակայն ԷՍԳ մեթոդի կիրառությունը լայն տարածում չունի և առկա չէ ապացուցողականություն՝ կապված վերջինիս կիրառելիության արդյունքում ելքերի բարելավման հետ:

Ծննդյան պահից ի վեր արդյունավետ և չափելի CPAP կիրառությունը T աձև սարքով հանդիսանում է լավագույն ընտրություն ի համեմատ ինքնափչվող պարկի կիրառության [41]: Ծնչուղիների ռուտին արտաձծումը CPAP իրականացումից առաջ չի հանդիսանում անհրաժեշտ միջամտություն [42]: Կայունացման ընթացքում CPAP իրականացումը հնարավոր է դիմակով կամ կարճ քթային խողովակով [43]: Ինքնուրույն շնչառությամբ անհաս նորածինների մոտ միայն CPAP կիրառությունը հանդիսանում է օպտիմալ, և արհեստական շնչառության իրականացումը չպետք է խրախուսվի, քանի որ առկա է թոքերի վնասման բարձր ռիսկ [44]: Դրական ճնշմամբ օդափոխությունը պետք է իրականացվի զգուշորեն և մտածված այն նորածինների մոտ, որոնք չունեն սպոնտան շնչառություն կամ ունեն դանդաղասրտություն: Երկարաձգված ներշնչման կիրառությունը չունի որևէ ապացուցողական առավելություն ընդմիջվող դրական ճնշմամբ շնչառության նկատմամբ [45]: The Sustained Aeration of Infant's Lungs հետազոտությունը ընթացքի մեջ է և վերջինիս արդյունքները կարող են առավել լայնորեն լուսաբանել վերոնշյալ հարցերը: Կայունացման համար շնչափողի ինտուբացիայի կարիք ունեն նորածինների միայն փոքրամասնությունը: Եթե իրականացվում է շնչափողի ինտուբացիայի, ապա ներշնչափողային խողովակի ճիշտ տեղադրության ստուգումը պետք է իրականացնել կլինիկորեն աուսկուլտացիայի կամ կոլորիմետրիկ CO₂ գնահատման եղանակով: Վերջինից հետո հիմնականում պետք է իրականացվի սուրֆակտանտի ներմուծում, անգամ մինչև ռենտգենաբանորեն ՇԽՀ հաստատումը:

Այսպիսով՝

- **Հնարավորության դեպքում պորտալարի սեղմումը պետք է իրականացնել ծնվելուց առնվազն 60 վրկ. անց՝ պլացենտոֆետալ տրանսֆուզիայի իրականացման համար [B1]: Պորտալարի կթումը կարող է հանդիսանալ այլընտրանքային մեթոդ, եթե պորտալարի ուշ սեղմումը հնարավոր չէ իրականացնել (B2)**

- Վերակենդանացման համար օգտագործվող թթվածինը պետք է վերահսկել խառնիչի օգնությամբ: Թթվածնի կիրառելի նախնական կոնցենտրացիան հանդիսանում է 30% 28 շաբաթից ցածր և 21-30% 28-31 շաբաթ գեստացիոն տարիքով նորածինների համար: Վերջինիս մակարդակի փոփոխությունը պետք է հիմնված լինի ծննդյան պահից ի վեր պուլսօքսիմետրիայի արդյունքների վրա (B2)
- Ինքնուրույն շնչառությամբ նորածինների մոտ կայունացման նպատակով կարելի է օգտագործել դիմակով կամ կարճ քթային խողովակով CPAP: CPAP պետք է սկսել PEEP 6 սմ ջր. սյան ցուցանիշից (A1): Առանց շնչառությամբ կամ դանդաղասրտությամբ նորածինների մոտ պետք է զգուշորեն կիրառել արհեստական շնչառություն՝ սկսելով PIP 20-25 սմ ջր. սյան ցուցանիշից (B1)
- Ինտուբացիա պետք է իրականացնել նորածինների մոտ, որոնց մոտ ինքնուրույն շնչառությունը չի վերականգնվում դիմակով դրական ճնշմամբ օդափոխության իրականացման արդյունքում (A1): Նորածինները, որոնք կայունացման նպատակով կարիք են ունեցել ինտուբացիայի, կարիք ունեն նաև սուրֆակտանտի ներմուծման (B1)
- Ծնարանում կայունացման ընթացքում պոլիթեթիլենե պարկերի կամ պոլիթեթիլենե շերտով փաթաթման եղանակների օգտագործումը 28 շաբաթից ցածր նորածինների մոտ տաքացուցիչի տակ իջեցնում է հիպոթերմիայի զարգացման ռիսկը (A1)

4. Սուրֆակտանտային թերապիա

ՇԽՀ նորածինների բուժման մեջ սուրֆակտանտային թերապիան ունի առանցքային նշանակություն: 2013 թ. պրենատալ կորտիկոստերոիդների լայնամաշտաբ օգտագործման դարաշրջանում սուրֆակտանտի կանխարգելիչ օգտագործումը այլևս չի հանդիսանում ընդունելի գործելակարգ այն անհաս նորածինների համար, որոնք կայունացվում են ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակությամբ: Ներկայումս ցուցված է CPAP վաղ սկսումը համակցված սուրֆակտանտի վաղ ընտրողաբար ներմուծման հետ այն անհաս նորածինների մոտ, որոնք ունեն ՇԽՀ կլինիկական նշաններ: Սակայն եթե նորածինը կայունացման համար կարիք է ունեցել շնչափողի ինտուբացիայի, ապա սուրֆակտանտի ներմուծումը միանշանակ ցուցված է [4, 46]: Վերոնշյալի հիմնական նպատակը հնարավորության դեպքում թոքերի արհեստական շնչառության չիրականացումն է կամ իրականացման դեպքում տևողության նվազեցումը: Սուրֆակտանտի ներմուծման համար

ամենաընդունելի առկա պրոտոկոլների օգտագործմամբ INSURE տեխնիկայի իրականացումն է [ինտուբացիա, սուրֆակտատ, էքստուբացիա, CPAP իրականացում]: Այս պրոտոկոլներում սուրֆակտանտի ներմուծման ցուցում է հանդիսանում ՇԽՀ կլինիկական նշաններով նորածինները, որոնք կարիք ունեն ավելի քան 30% թթվածնի մասնաբաժնի օգտագործման պահպանելու համար սատուրացիայի ցուցանիշները նորմատիվային միջակայքում: 2013 թ. հետո իրականացվել են նոր հետազոտություններ, որոնց նպատակ էր օպտիմիզացնել սուրֆակտանտի օգտագործումը՝ կիրառելով վերջինիս ներմուծման նոր, ոչ ինվազիվ մեթոդներ, որոնք հնարավորություն են ստեղծում զերծ մնալ ներշնչափողային խողովակի միջոցով դրական ճնշման կիրառումից:

4.1. Սուրֆակտանտի ներմուծման մեթոդները

Սուրֆակտանտի ներմուծումը հանդիսանում է հմտություն, որի իրականացման համար անհրաժեշտ է փորձառու թիմի առկայություն, որոնք կարող են անհրաժեշտության դեպքում իրականացնել շնչափողի ինտուբացիա և թոքերի արհեստական շնչառություն: Կլինիցիստների մեծամասնությունը օգտագործում է սուրֆակտանտի ներշնչափողային խողովակի միջոցով բոլորսային ներմուծման մեթոդը, որից հետո իրականացվում է ձեռքային կամ ապարատային արհեստական շնչառության, որը բերում էր սուրֆակտանտի տարածմանը: Միջամտությունից հետո իրականացվում է շարունակական արհեստական շնչառություն կամ էքստուբացիա՝ CPAP օգտագործմամբ: INSURE տեխնիկայի օգտագործումը հանդիսանում էր ուղեցույցային մոտեցում համաձայն 2013 թ. ուղեցույցի, քանի որ վերջինիս օգտագործումը նվազեցնում էր թոքերի վնասումը [47]: Սակայն այս մեթոդը ուսումնասիրող հետազոտություններում իրականացվել է նորածինների ընտրողաբար սեղացիա, որը հիմք է հանդիսացել քննարկումների համար: Ներկայումս իրականացվել են այլ հետազոտություններ, որտեղ ուսումնասիրվել են առանց ներշնչափողային ինտուբացիայի իրականացման սուրֆակտանտի ներմուծման տարբերակներ, որը կարող է բերել ելքերի բարելավման, քանի որ ցանկացած դրական ճնշման չօգտագործումը կարող է լինել օգտակար: Ներկայումս կիրառելի են սուրֆակտանտի ներմուծման 2 այլընտրանքային մեթոդներ, որոնց դեպքում չի իրականացվում շնչափողի ինտուբացիա: Առաջին մեթոդը կրում է LISA [քիչ ինվազիվ սուրֆակտանտի ներմուծում] անվանումը, մշակվել է Գերմանիայում և ներկայումս լայնորեն կիրառվում է Եվրոպական տարբեր երկրներում: Այս մեթոդի դեպքում օգտագործվում է շնչափողում տեղադրված ճկուն կաթեթր և շարունակական CPAP: Կաթեթրը տեղադրվում է շնչափողում ուղղակի լարինգոսկոպիայի պայմաններում՝ Մագիլի բռնիչի օգտագործմամբ

[48]: Երկրորդ մեթոդը կրում է MIST [մինիմալ ինվազիվ սուրֆակտանտի ներմուծում] անվանումը և մշակվել է Ավստրալիայում: Այս մեթոդի դեպքում օգտագործվում է անոթային կոշտ կաթեթր, որը բավականին ամուր է ուղղակի լարիգոսկոպիայի պայմաններում առանց բռնիչի շնչափողում տեղադրման համար: Այս մեթոդի իրականացման ընթացքում ևս նորաձինը շարունակաբար ստանում է CPAP, իսկ սուրֆակտանտը ներմուծվում է բուպեների ընթացքում [49]: Երկու մեթոդներն էլ համեմատվել են ավանդական ինտուբացիոն մեթոդով սուրֆակտանտի ներմուծման հետ, որից հետո նորաձինը շարունակում է գտնվել թոքերի արհեստական շնչառության պայմաններում: Գերմանիայում իրականացված կոհորտային հետազոտությունների արդյունքում ցույց է տրվել, որ ոչ ավանդական սուրֆակտանտի ներմուծման դեպքում դիտվում է թոքերի արհեստական շնչառության օգտագործման և բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման հաճախականության նվազեցում [50]: Պատահական բաշխմամբ չվերահսկվող փորձարկման մեջ, որտեղ ներառվել են 23-27 շաբաթ գեստացիոն տարիքով անհաս նորաձիններ, ցույց է տրվել, որ LISA մեթոդի օգտագործման արդյունքում դիտվել է առանց բրոնխաթոքային դիսպլազիա ախտորոշման ապրելիության վիճակագրորեն ոչ հավաստի ավելացում: Այս նորաձինները առավել քիչ են կարիք ունեցել մեխանիկական օդափոխության, վերջիններիս մոտ դիտվել են քիչ թվով պնևմոթորաքսներ և ներփորոքային արյունազեղումներ: Այնուամենայնիվ ուսումնասիրված նորաձինների 75% կարիք է ունեցել մեխանիկական օդափոխության և դեսատուրացիայի հաճախականությունը այս խմբում եղել է նշանակալի [51]: INSURE մեթոդի հետ ուղղակի համեմատության արդյունքում մեկ հետազոտությունում արձանագրվել է ելքերի բարելավում [52], սակայն տվյալների վերամշակման արդյունքում, երբ հետազոտության արդյունքները ներառվել են մետա-անալիզի մեջ, արդյունքների վիճակագրական հավաստիությունը չի պահպանվել [53]: Սուրֆակտանտի ներմուծման մեթոդի օգտագործումը դեռևս ձեռք չի բերել այն ապացուցողականությունը, որպեսզի վերջինս խորհուրդ տրվի օգտագործել ռուտին կլինիկական պրակտիկայում [54]:

4.2. Սուրֆակտանտային պատրաստուկներ

Ներկայումս սուրֆակտանտի տեսակները, որոնք առկա են Եվրոպայում ներկայացված են աղյուսակ 1: Կենդանիներից ստացված [պայմանականորեն բնական անվանվող] սուրֆակտանտները առավել արդյունավետ են իջեցնում օդի արտահոսքի համախտանիշի և մահացության ցուցանիշները ի համեմատ արհեստական [առանց սպիտակուցի] պատրաստուկների, որոնք պարունակում են միայն ֆոսֆոլիպիդներ [55]: Լուցինակտանտը հանդիսանում է արհեստական սուրֆակտանտ, որը պարունակում է սինապոլտիդ

պրոտեինը: Վերջինս ունի սուրֆակտանտային պրոտեին B բնորոշ ֆունկցիոնալ ակտիվություն, առավել բարձր արդյունավետություն ի համեմատ այլ առանց սպիտակուցային արհեստական սուրֆակտանտների, սակայն դեռևս չունի բնական սուրֆակտանտից բարձր արդյունավետության ապացուցողականություն և առկա չէ Եվրոպայում [56]: Արհեստական այլ սուրֆակտանտի տեսակը, որը պարունակում է սուրֆակտանտային պրոտեին B և C անալոգներ, ներկայումս ուսումնասիրվում է կլինիկական հետազոտություններում [57]: Բնական սուրֆակտանտների տեսակների միջև համեմատությունը ևս ցույց է տվել տարբեր կլինիկական արդյունավետություն: ՇԽՀ նորածինների մոտ դիտվել է ապրելիության ավելացում պորակտանտ ալֆայի 200 մգ/կգ դոզայի համեմատության արդյունքում 100 մգ/կգ բերակտանտի կամ 100 մգ/կգ պորակտանտ ալֆայի հետ: Սակայն դեռևս պարզ չէ, այս արդյունքը կապված է դոզայի թե պատրաստուկի տարբերության հետ [58]:

4.3. Սուրֆակտանտի ներմուծման ժամանակը

Հնարավորության դեպքում ՇԽՀ ռիսկի խմբի նորածինների բուժումը պետք է սկսել և շարունակել CPAP թերապիայով՝ ինտուբացիայից զերծ մնալու համար: Եթե ՇԽՀ զարգանում է, ապա սուրֆակտանտի հնարավորինս վաղ ներմուծումը բերում է օդի արտահոսքի համախտանիշի զարգացման տեսանկյունից ելքերի բարելավմանը [59] կամ INSURE մեթոդի կիրառման դեպքում ավելանում է մեխանիկական օդափոխությունից զերծ մնալու հավանականությունը [60]: Այնուամենայնիվ կանխարգելիչ նպատակով INSURE մեթոդի իրականացումը չի ցուցաբերում որևէ առավելություն միայն CPAP թերապիայի մեթոդի հետ համեմատ [61]: Նախորդ ուղեցուցում խորհուրդ էր տրվում իրականացնել սուրֆակտանտի ներմուծում շատ անհաս նորածիններին ավելի քան 30% կամ անհաս նորածիններին՝ ավելի քան 40% թթվածնի մասնաբաժնի կարիքի դեպքում: Այս արդյունքները ստացվել են հետազոտությունների արդյունքներում, որտեղ համեմատվել են սուրֆակտանտի վաղ և ուշ ներմուծումները, երբ CPAP օգտագործումը լայնորեն տարածված չէր: Ներկա օբզերվացիոն հետազոտությունները ապացուցել են, որ վաղ CPAP իրականացման պայմաններում նորածնի 2 ժամական հասակում թթվածնի մասնաբաժնի 30% բարձր կարիքի առկայությունը հանդիսանում է 6 ժամական հասակում CPAP անարդյունավետության կանխատեսիչ ցուցանիշ [62]: Վերոնշյալը հանդիսանում է սուրֆակտանտի վաղ ոչ ինվազիվ մեթոդով ներմուծման ցուցման հիմնավորում: Ստամոքսի ասպիրատում լամբլյար մարմնիկների քանակի որոշումը, որը գնահատում է էնդոգեն սուրֆակտանտի առկայությունը կամ բացակայությունը, կարող է հանդիսանալ բուժման

կարիք ունեցող նորածինների ընտրության մեթոդ [63]: Այնուամենայնիվ, այս մեթոդների հասանելիության հարցը դեռևս մնում է բաց, և անհրաժեշտ են հետազոտություններ մեթոդների մշակում, որոնք հնարավոր կլինի իրականացնել նորածնային վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքներում, նորածնի մահճակալի մոտ: Երբեմն կարիք է լինում իրականացնել սուրֆակտանտի հավելյալ դոզաների ներմուծում: Պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումները , որոնք իրականացվել են CPAP լայնորեն կիրառման տարիներից առաջ, ցույց են տվել, որ սուրֆակտանտի բազմակի դոզաների ներմուծումը իջեցնում է օդի արտահոսքի համախտանիշի զարգացման ռիսկը [64], սակայն ներկայումս վերջինս չի կարող համարվել բացարձակ ճշմարտություն: Առաջին մեծ՝ 200 մգ/կգ դոզայով պորակտանտ ալֆայի օգտագործումը իջեցնում է երկրորդ դոզաների կիրառման անհրաժեշտությունը [58]: INSURE մեթոդով սուրֆակտանտի բազմակի ներմուծումը ևս չի բերում ելքերի վատացման [65]: INSURE մեթոդի անարդյունավետության կանխատեսման համար հնարավոր է օգտագործել կլինիկական ցուցանիշները և արյան գազային կազմը, որոնք կօգնեն ընտրել այն նորածիններին, որոնք մոտ հիմնավորված կլինի մեխանիկական օդափոխության շարունակումը [66]:

Աղյուսակ 1:

Բնական սուրֆակտանտի տեսակները, որոնք գրանցված են Եվրոպայում:

Միջազգային անվանում	Վաճառքի անվանում	Ստացման հիմքը	Արտադրողը	Դոզան
Բերակտանտ	Սուրվանտա	Տավար	Ross Laboratories (USA)	100 մգ/կգ/դոզա (4 մլ/կգ)
Բովակտանտ	Ալվեոֆակտ	Տավար	Lyomark (Germany)	50 մգ/կգ/դոզա (1.2 մլ/կգ)
Պորակտանտ ալֆա	Կուրոսուրֆ	Խոզ	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100 – 200 մգ/կգ/դոզա (1.25 – 2.5 մլ/կգ)

Այսպիսով՝

- **ՇԽՀ նորածինները պետք է ստանան բնական սուրֆակտանտի պատրաստուկներ (A1)**

- **Սուրֆակտանտի վաղ բուժական ներմուծումը հանդիսանում է ստանդարտ [A1]:** Սակայն այն դեպքերում, եթե նորածինը ծնարանում կայունացման համար կարիք է ունեցել ինտուբացիայի, պետք է իրականացնել սուրֆակտանտի ներմուծում (B1)
- **ՇԽՀ նորածինները պետք է ստանան բուժական սուրֆակտանտի ներմուծում հիվանդության վաղ փուլերում համաձայն առաջարկվող ուղեցույցի՝ 26 շաբաթ և ցածր գեստացիոն տարիքով նորածինները թթվածնի ավելի քան 30% և 26 շաբաթից բարձր գեստացիոն տարիքի դեպքում՝ ավելի քան 40% կարիքի դեպքում (B2)**
- **Պորակտանտ ալֆայի 200 մգ/կգ դոզան հանդիսանում է առավել արդյունավետ բուժական դոզա ի համեմատ պորակտանտ ալֆայի կամ բերակտանտի 100 մգ/կգ դոզայի (A1)**
- **INSURE մեթոդը պետք է հանդիսանա սուրֆակտանտի ներմուծման ընտրության մեթոդ, եթե CPAP թերապիան հանդիսացել է անարդյունավետ (A2)**
- **LISA և MIST մեթոդները հանդիսանում են ինքնուրույն շնչառությամբ նորածինների համար սուրֆակտանտի ներմուծման այլընտրանքային մեթոդներ (B2)**
- **Սուրֆակտանտի երկրորդ և երբեմն երրորդ դոզաների ներմուծումը հիմնավորված է, եթե առկա ՇԽՀ զարգացման կլինիկա, որը արտահայտվում է կայուն թթվածնային կախվածությամբ և մեխանիկական օդափոխության անհրաժեշտությամբ (A1)**

5. Կայունացումից հետո թթվածնի օգտագործում

Վերջին տասնամյակներում իրականացվել են բազմակի հետազոտություններ հայտնաբերելու համար անհաս նորածինների օպտիմալ սատուրացիայի ցուցանիշները, որոնց պահպանման դեպքում հնարավոր կլինի զերծ մնալ ինչպես թթվածնի բարձր մակարդակների կիրառման բացասական ազդեցությունից, որոնցից գլխավորն է անհասների ռետինոպաթիան, այնպես էլ քրոնիկ հիպոքսիայի բացասական ազդեցությունից, որոնցից նշանակալի է մահացության, նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի կամ նյարդաբանական վատ ելքերի ավելացումը: NeOProM համագործակցությունը ուսումնասիրել է 5 մեծ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների արդյունքներ, որոնք իրականացվել են աշխարհի տարբեր մասերում և ունեցել են միանման դիզայն, մեծացնելու համար մահացության ցուցանիշների փոքր, բայց նշանակալի

տարբերության ապացուցողականության ուժը [67]: Յուրաքանչյուր հետազոտության մեջ համեմատվել են սատուրացիայի ցածր (85-89%) ցուցանիշները բարձր (91-95%) ցուցանիշների հետ: SUPPORT հետազոտությունը, որը իրականացվել է ԱՄՆ, ցույց է տվել, որ ցածր սատուրացիայով նորածինների խմբում պակասել են անհասների ռետինոպաթիայով նորածինների քանակը, սակայն անհանգստացնող է եղել նույն խմբում մահացության 4% վիճակագրորեն ոչ հավաստի աճը [68]: Ընթացիկ մետա անալիզը, որը իրականացվել է ելնելով անվտանգության նկատառումներից, ներառել է SUPPORT, Անգլիական և Ավստրալիական BOOST-II հետազոտության արդյունքները, ցույց է տվել ցածր սատուրացիայի նորածինների խմբում մահացության ավելացում, որի պատճառով հետազոտություններից որոշները դադարեցվել են [69]: Միաժամանակ Կանադական COT հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել մահացության, նշանակալի նյարդաբանական շեղումների կամ անհասների ռետինոպաթիայի տարբերության բացակայություն [70]: 2014 թ. իրականացված մետա անալիզի արդյունքները ավելացրել են անվստահությունը սատուրացիայի ցուցանիշների հետ կապված: 5 հետազոտությունների համակցված արդյունքները ցույց են տվել մահացության կամ 24 ամսեկան հասակում հաշմանդամության կամ մահացության ցուցանիշների տարբերության բացակայություն, սակայն առկա է եղել դուրս գրումից առաջ մահացության ավելացում ցածր սատուրացիայով նորածինների խմբում [72]: Անհասների ռետինոպաթիայի հանդիպման հաճախականությունը խմբերի միջև չի տարբերվել, սակայն ցածր սատուրացիայի խմբում ավելացել է նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտների հաճախականությունը [72]: 2016 թ. տպագրված NeOProM մետա անալիզի արդյունքները ցույց են տվել, որ ցածր սատուրացիայի խմբի նորածինների մոտ դիտվել է մահացության ռիսկի ավելացում, սակայն հաշմանդամության տեսանկյունից 18-24 ամսեկան հասակում տարբերություններ չեն դիտվել [73]: Նաև ցածր սատուրացիայի խմբում չի դիտվել բրոնխաթոքային դիսպլազիայի կամ ծանր տեսողական խանգարումների հանդիպման հաճախականության իջեցում, սակայն ավելացել են վիրաբուժական միջամտություններ պահանջող նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտների զարգացման ռիսկը [73]: Ներկա լավագույն փորձի վրա հիմնվելով պետք է փաստել, որ առավել ընդունելի է սատուրացիայի պահպանումը 90-94 % միջև: Կարևոր է նաև սատուրացիայի պահպանումը նախատեսված սահմաններում: Սատուրացիայի ցուցանիշների նեղ սահմանների սահմանումը պուլսօքսիմետրի վրա բերում է ազդանշանների հաճախակի միացման և բուժ անձնակազմի լարվածության ավելացման: Հետևաբար սահմանները երբեմն փոփոխվում են ապացուցողական սահմաններից դուրս, որը կարող է բերել նաև նորածին ցանկալի սատուրացիայի սահմաններից առավել երկար դուրս մնալուն: Շեղումը հիմնականում լինում

է դեպի սատուրացիայի բարձր ցուցանիշներ և անգամ լավագույն բաժանմունքներում նորածինները առավելապես լինում են հիպերօքսիկ, քան հիպօքսիկ [75, 76]: COT հետազոտության երկրորդային տվյալների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դիտվել է կապ հիպօքսեմիայի երկար էպիզոդների [սատուրացիան մինչև 80% ավելի քան 1 րոպե] և ուշ մահվան ցուցանիշի կամ նյարդային զարգացման բացասական ելքերի ավելացման միջև [77]: Ինքնակարգավորվող թթվածնի մատակարարման ալգորիթմի մշակումը հանդիսանում է խոստումնալից մեթոդ սատուրացիայի ցանկալի սահմանների պահպանման համար: Սակայն ներկայումս առկա չեն հետազոտություններ, որոնք կապացուցեն տվյալ մեթոդի կիրառման ժամանակ դրական ելքերի քանակի ավելացում [78]:

Այսպիսով՝

- **Թթվածին ստացող անհաս նորածինների մոտ սատուրացիայի ցուցանիշները պետք է տատանվեն 90-94% սահմանում (B2)**
- **Վերոնշյալ ցուցանիշների պահպանման համար, անհրաժեշտ է ազդանշանների սահմանները դնել 89-95% միջև (D2)**

6. Ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակություն

Ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակությունը հանդիսանում է շնչառական խանգարումներով անհաս նորածինների մոտ օգտագործվող օպտիմալ մեթոդ: Վերջինս ներառում է CPAP մեթոդը, քթային օդափոխության տարբեր տեսակները, որոնք իրականացվում են դիմակների կամ քթային բեղիկների տարբեր տեսակներով և կրում են ընդհանրական քթային ընդմիջվող դրական ճնշմամբ օդափոխություն անվանումը և քթային բարձր հոսքով թերապիայի մեթոդը: Այս մեթոդները հնարավոր է կիրառել մեխանիկական օդափոխության փոխարեն, քանի որ վերջիններս առավել քիչ են վնասում թոքերը: Ավանդաբար շնչառական ոչ ինվազիվ մեթոդները օգտագործվում են մեխանիկական օդափոխությունից դուրս գալու համար, և վաղ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներում ցույց են տվել, որ CPAP մեթոդի օգտագործման ժամանակ, դիտվել է ռե ինտուբացիայի հաճախականության իջեցում ի համեմատ թթվածնային վրանի մեթոդի [79]: Ներկայումս հետազոտությունները ցույց են տվել, որ CPAP սկսումը ծննդից անմիջապես հետո ի համեմատ ռուտին ինտուբացիայի և սուրֆակտանտի կանխարգելիչ ներմուծման բերում է թոքերի վնասման կանխարգելման տեսանկյունից առավել լավ արդյունքների առկայության [80]: CPAP սարքերի կիրառումը հիմնված է վերահսկվող ճնշման առաջացման վրա, որը փոխանցվում է նորածնին հատուկ դիմային ինտերֆեյսի միջոցով: CPAP թերապիայի

ազդեցության մեխանիզմներն են վերին շնչուղիների տրամագծի մեծացումը, թոքերում մնացորդային ծավալների պահպանումը և էնդոգեն սուրֆակտանտի սինթեզի ավելացումը [81]: Ներկայումս օգտագործվող սարքերի միջև տարբերություններ չեն գրանցվել, չնայած կիրառվող դիմային ինտերֆայսը շատ կարևոր է [82]: Ծնարանում կարճ ըմպանային խողովակը հանդիսանում է դիմակով CPAP իրականացման լավ այլընտրանք, քանի որ հնարավորություն է ստեղծում ունենալ կայունացման ընթացքում ազատ ձեռքեր [43]: ՆԻԹԲ կարճ բինազալ բեդիկների օգտագործումը առավել արդյունավետ է ի համեմատ միակողմանի քթային բեդիկի, չնայած մեկ հետազոտության արդյունքների, որը ապացուցում է, որ քթային դիմակները հանդիսանում են CPAP արդյունավետությունը ապահովող ինտերֆեյսի առավել արդյունավետ տեսակ [83]: Բոլոր այս ինտերֆեյսերը ամուր հավում են դեմքին և ունեն դեմքի և քթի վնասման բարձր ռիսկ: Երկմակարդակ CPAP հանդիսանում է CPAP մեկ այլ տարբերակ: Այլընտրանքային մեթոդ է նաև ցածր ճնշումներով քթային ընդմիջվող դրական ճնշմամբ օդափոխությունը, որի դեպքում օգտագործվում են ճնշման փոքր տարբերություններ ներշնչման և արտաշնչման փուլերի միջև: Վերջինս սովորաբար իրականացվում է CPAP հոսքային դրայվերի միջոցով և ստեղծում է PIP 9-11 սմ ջր.սյուն, որը հնարավոր է սինքրոնիզացնել որովայնային ճնշման փոխանցիչով: Ներկայումս պարզ չէ արդյոք այս մեթոդի ազդեցությունը կապված է թոքային ծավալի փոփոխության, թե ուղղակի առավել բարձր մակարդակի CPAP օգտագործման հետ: Չնայած այս մեթոդների կիրառման ավելացմանը, ներկայումս բացակայում է ամուր ապացուցողականությունը կապված վերոնշյալ մեթոդների կիրառման առավելությունների հետ ի համեմատ CPAP մեթոդի [84,85]:

NIPPV մեթոդը ևս լայնորեն կիրառվում է որպես առաջնակի կամ երկրորդային շնչառական օժանդակության տեսակ, որը հնարավոր է իրականացնել թոքերի արհեստական շնչառության սարքերով, ստանալով PIP, որը համարժեք է մեխանիկական օդափոխության ժամանակ առկա նույն ցուցանիշին: Վերջինս կարող է լինել սինքրոնիզացված կամ ոչ սինքրոնիզացված և իրականացում է քթային բեդիկների միջոցով [86]: NIPPV իջեցնում է անհաջող էստուբացիայի հաճախականությունը, սակայն չի բերում բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման հաճախականության իջեցման [87]: Հետազոտությունները, որտեղ NIPPV ցուցաբերել է առավել արդյունավետություն, կիրառվել է սինքրոնիզացիա, որը իրականացվել է որովայնային Գրասեբի կապսուլայի միջոցով: Սակայն նման օդափոխիչները ներկայումս լայնորեն առկա չեն, իսկ հոսքային սինքրոնիզատորների օգտագործման դեպքում կապված CPAP ընթացքում առկա հոսքերի բաց թողնման հետ սովիջը կարող է սխալվել: Ոչ սինքրոնիզացված NIPPV արդյունավետությունը

ուսումնասիրված չէ [86, 87]: Իրականացված մեծ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների արդյունքում, որտեղ համեմատվել է NIPPV և CPAP մեթոդները, ցույց է տրվել տարբերությունների բացակայություն [88]: Անհրաժեշտ են հետազա հետազոտություններ, որտեղ կուսումնասիրվի NIPPV իրականացման լավագույն տարբերակը և այն նորաձիների խումբը, որը առավելագույնս կշահի տվյալ մեթոդի օգտագործումից:

2013 թ. ուղեցույցում արդեն իսկ նկարագրված է քթային բարձր հոսքով թերապիայի մեթոդը, որը հանդիսանում է CPAP մեթոդի այլընտրանք և ներկայումս ձեռք է բերել մեծ կիրառելիություն: Ներկա մետա-անալիզի արդյունքում, որտեղ ներառվել են 15 հետազոտություններ, որոնք համեմատել են քթային բարձր հոսքով թերապիայի մեթոդը այլ մեթոդների հետ, ցույց է տրվել համադրելի պոստէքստուրացիոն անարդյունավետության և բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման ցուցանիշներ: Չնայած դրան ներառված նորաձիների խմբերում անբավարար են ներառված եղել էքստրեմալ անհաս նորաձիները [90]: Այս մեթոդի հնարավոր ազդեցության մեխանիզմներն են հանդիսանում քթմականի մեռյալ տարածությունից ածխաթթու գազի լվացումը, սակայն առկա է նաև չչափվող CPAP առաջացում: Սովորաբար օգտագործվող հոսքի արագությունները կազմում են 4-8 լ/ր: Բարձր հոսքով թերապիայի մեթոդը ուսումնասիրվել է նաև որպես ծնարանում իրականացվող օժանդակության տեսակ [91], և ներկայումս սպասվում են մեծ հետազոտության արդյունքներ, որտեղ վերջինս համեմատվել է CPAP մեթոդի հետ [92] :

Այսպիսով՝

- CPAP պետք է սկսել ծննդյան պահից ի վեր բոլոր այն 30 շաբաթից ցածր գեստացիոն տարիքով նորաձիների մոտ, որոնք կայունացման համար կարիք չեն ունեցել ինտուբացիայի (A1)
- CPAP գեներացնող սարքը նշանակալի ազդեցություն չունի արդյունքների վրա, սակայն որպես ինտերֆեյս պետք է օգտագործել կարճ բինազալ բեդիկներ կամ քթային դիմակ և սկսել 6-8 սմ ջր. սյուն ճնշումից (A2): CPAP ճնշումը հետազայում հնարավոր է անհատականացնել՝ կախված կլինիկական վիճակից, օքսիգենացիայից և պերֆուզիայից (D2)
- CPAP օգտագործումը վաղ բուժական սուրֆակտանտի ներմուծման հետ միասին հանդիսանում է ՇԽՀ նորաձիների բուժման օպտիմալ տարբերակ (A1)
- Սինքրոնիզացված NIPPV մեթոդի կիրառությունը, որը իրականացվում է թոքերի արհեստական օդափոխության սարքով բերում է անհաջող էքստուրացիայի հաճախականության իջեցման, սակայն չի ցուցաբերում երկարաժամկետ

առավելություններ՝ բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման հաճախականության իջեցման տեսքով (B2)

- **Քթային բարձր հոսքով թերապիայի մեթոդը հմարավոր է օգտագործել որոշ նորածինների մոտ մեխանիկական օդափոխությունից դուրս գալու շրջանում որպես CPAP մեթոդի այլընտրանք (B2)**

7. Մեխանիկական օդափոխություն

Չնայած ՇԽՀ անհաս նորածինների դեպքում թոքերը վնասումից պաշտպանելու համար շնչառական օժանդակությունը սկսվում է իրականացվել ոչ ինվազիվ տեսակներով, բայց էքստրենալ անհաս նորածինների մոտ կեսը կարիք է ունենում ներշնչափողային խողովակով մեխանիկական օդափոխության իրականացման [93]: Մեխանիկական օդափոխության նպատակն է պահպանել բավարար արյան գազային կազմ մեխանիկական օդափոխության այնպիսի պարամետրերով, որոնք չեն բերի թոքերի վնասման, հիպոկարբիայի կամ շրջանառության խանգարումների զարգացման: Մեխանիկական օդափոխության իրականացման հիմքում ընկած է ատելեկտազի ենթարկված թոքերի բացումը և օպտիմալ թոքային ծավալների ստացումը այնպիսի ճնշմամբ, որը կկանխարգելի թե ատելեկտազների զարգացումը թե թոքերի գերլեցումը՝ միաժամանակյա թթվածնի մինիմալ օգտագործման պայմաններում: Գերլեցվածությունը մեծացնում է օդի արտահոսքի համախտանիշի [պնևմոթորաքս, էմֆիզեմա և այլն] զարգացման վտանգը: Սակայն փոքր ճնշումների օգտագործումը ևս դիսկային է թոքերի կրկին ատելեկտատիկ դառնալու տեսանկյունից, որը կարող է բերել բորբոքային գործընթացների զարգացման: Ժամանակակից նորածնային մեխանիկական օդափոխության սարքերում առկա են տարբեր աշխատանքային ռեժիմներ: Դրանք են՝ ճնշման սահմանափակմամբ օդափոխությունը [PLV] և տրված ծավալով օդափոխությունը [VTV]: Ճնշման սահմանափակմամբ աշխատանքային ռեժիմները պարզ են կիրառության մեջ և թույլ են տալիս իրականացնել օդափոխության անգամ եթե խողովակից առկա է մեծ արտահոսք, սակայն այս ռեժիմի դեպքում թոքերի հեղուկից մաքրվելու կամ սուրֆակտանտի օգտանգործման հետևանքով թոքերի ձգունակության լավացմանը զուգահեռ կարող են ստեղծվել մեծ վտանգավոր շնչառական ծավալներ: Հավելյալ մեծ թոքային ծավալները կարող են վնասել թոքերը և առաջացնել հիպոկարբիա, որը իր հերթին կարող է վնասել ուղեղը՝ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալացիայի կամ ներփորոքային արյունազեղումների զարգացման արդյունքում [94,95]: Թոքերի ձգունակության իջեցման արդյունքում առաջացնում են թոքային փոքր ծավալներ և

վերջիններիս անհամաչափ բաշխում, շնչառական աշխատանքի ավելացում, նորաձնի գրգռվածություն և հիպերկարբիա:

Ծավալային օդափոխության իրականացման դեպքում օդափոխության իրականացման համար օգտագործվում են առավել քիչ փոփոխական թոքային ծավալներ և թոքային ձգունակության փոփոխմանը զուգահեռ իրական ժամանակում ճնշման փոփոխություն: Ծավալային օդափոխության ճամնակ վերջինս հնարավոր է կարգավորել տարբեր եղանակներով, որոնք են PIP, հոսքը կամ ներշնչման ժամանակը, սակայն թոքային ծավալների կայունությունը հանդիսանում է բոլոր այս ալգորիթմների վերջնական արդյունքը: Ծավալային օդափոխությունը ի համեմատ ճնշման սահմանափակման ռեժիմի կարող է բերել բրոնխաթոքային դիսպլազիայի, մահացության կամ ներփորոքային արյունազեղումների քանակության իջեցման և մեխանիկական օդափոխություն տևողության կարճացման [96,97]: Նախնական պարամետրերը ծավալային օդափոխության դեպքում մոտավորապես 5մլ/կգ է: ճնշման սահմանափակմամբ օդափոխության դեպքում ներշնչման առավելագույն ճնշման սահմանափակումը պետք է համադրել նորաձնի կրծքավանդակի շարժումների և արյան գազային կազմի գնահատման հետ: Պահանջվող թոքային ծավալները պետք է մեծացվեն պոստնատալ տարիքի մեծացմանը զուգահեռ, եթե նորաձնի մոտ շարունակվում է մեխանիկական օդափոխությունը կյանքի առաջին շաբաթից հետո [98]: <<Բաց թոքեր>> մոտեցումը հնարավոր է ստանալ PEEP որոշակի արժեքների դեպքում, և վերջինս ելնելով թոքերի բիոֆիզիկական հատկանիշներից պետք է կարգավորել [99]: Օպտիմալ PEEP մակարդակի որոշման համար, վերջինիս յուրաքանչյուր փոփոխությունը պետք է համադրել թթվածնի տրվող մասնաբաժնի և արյան մեջ CO₂ հետ: Թոքերի ձգունակությունը ՇԽՀ դեպքում դինամիկ փոփոխվող է, մասնավորապես սուրֆակտանտի ներմուծումից հետո, հետևաբար յուրաքանչյուր նորաձին պահանջում է անհատական մոտեցում: Եթե թոքերի բացման համար անհրաժեշտ են մեծ ճնշումների օգտագործում, ապա բարձր հաճախականությամբ օքսիլատորային օդափոխությունը հանդիսանում է մեխանիկական օդափոխության ընդունելի այլընտրանք: HFOV թույլ է տալիս իրականացնել գազափոխանակություն բարձր հաճախականությամբ տրվող շատ փոքր թոքային ծավալներով, որը պահպանում է թոքերը բաց վիճակում ի հաշիվ շարունակական փքող ճնշման: Օպտիմալ շարունակական փքող ճնշումը HFOV հանդիսանում է 1-2 սմ ջր. սյունով բարձր փակող ճնշումից: Վերջինս այն ճնշում է, որը բերում է օքսիգենացիայի խանգարման, երբ թոքերի լիարժեք բացումից հետո ճնշողիներում ճնշումը աստիճանաբար նվազեցվում է [100]: Ներկայումս վերջին մետա-անալիզի արդյունքները ցույց են տվել, որ HFOV օգտագործումը բերում է բրոնխաթոքային

դիսպլազիայի զարգացման հաճախականության փոքր և անկայուն իջեցման, սակայն այս դրական ելքը համադրվում է նաև HFOV օգտագործման դեպքում օդի արտահոսքի համախտանիշի զարգացման հաճախականության ավելացմամբ [101]: Չնայած շատ հետազոտությունների արդյունքում նյարդային զարգացման տեսանկյունից HFOV խմբում չեն դիտվել տարբերություններ, այնուամենայնիվ երկարաժամկետ թոքային ֆունկցիայի մշտադիտարկումը հայտնաբերել է փոքր շնչուղիների ֆունկցիայի բարելավում 11-14 տարեկան հասակում [102]: Այսպիսով, եթե օդափոխության տվյալ տեսակը հանդիսանում է ընդունելի ստանդարտ տվյալ բաժանմունքում, անհարժեշտ է, որ տվյալ բաժանմունքի բժիշկները կարողանան օգտագործել վերջինս:

Մեխանիկական օդափոխության ընթացքում սուրֆակտանտի ներմուծումից հետո պետք է մտածել թոքերի գերլցման մասին, եթե նորածնի վիճակը անկայունանում է, կամ երբ առկա է շնչուղիների միջին ճնշման ավելացում՝ թթվածնային կախվածության ավելացումիվ հետո: Օդափոխության ժամանակ հիպոկարբիայից և ծանր հիպերկարբիայից պետք է հնարավորինս զերծ մնալ, քանի որ վերջիններս կապված են բրոնխաթոքային դիսպլազիայի, պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալաթիայի կամ ներփորոքային արյունազեղումների զարգացման ռիսկի ավելացման հետ: Հետևաբար CO₂ շարունակական մշտադիտարկումը կարող է բարենպաստ լինել օդափոխության սկսման ընթացքում:

Երբ առկա է բավարար գազափոխանակությունը և ինքնուրույն շնչառություն, ապա պետք է մտածել օդափոխության դադարեցման մասին: Ծավալային օդափոխության ռեժիմի դեպքում հնարավոր է օդափոխության պարամետրերի ավտոմատ մեղմացում, որը կապված է ռեալ ժամանակային ձգունակության լավացման հետ: Որոշ նորածիններ կարիք ունեն միայն կարճաժամկետ մեխանիկական օդափոխության: ՇԽՀ նորածինների մոտ, սուրֆակտանտային թերապիայից հետո, հնարավոր է պարամետրերի արագ մեղմացում և էքստուբացիայի փորձ՝ CPAP շարունակմամբ: Անգամ փոքր նորածինների վաղ էքստուբացիան խրախուսելի է, եթե նորածնի կլինիկական գնահատումը և օդափոխության մեղմ պարամետրերի պայմաններում արյան գազային կազմը բավարար է [103]: Էքստուբացիան կարող է արդյունավետ լինել 7-8 սմ ջր. սյան, շնչուղիների միջին ճնշման և HFOV դեպքում՝ 8-9 սմ ջր. սյան շարունակական փքող ճնշման դեպքում: Կայուն շատ անհաս նորածիններին երկարատև մեխանիկական օդափոխության պայմաններում պահելը չի ավելացնում արդյունավետ էքստուբացիայի հավանականությունը [104]: Էքստուբացնելուց հետո CPAP 7-9 սմ ջր. սյուն պարամետրերի սահմանումը ավելացնում է արդյունավետ էքստուբացիայի հավանականությունը [105]: Ներկայումս օգտագործվում են տարբել մոտեցումներ բարելավելու համար ոչ ինվազիվ շնչառական թերապիայի

արդյունավետությունը և կարճացնելու համար մեխանիկական օդափոխությունը՝ ներառյալ կոֆեինային թերապիան, թույլատրելի հիպերկարբիան և պոստնատալ ստերոիդային թերապիան:

7.1. Կոֆեինային թերապիա

Սկսած 2010 թ կոֆեինային թերապիան հանդիսանում է ուղեցույցային մոտեցում նորածինների շնչառական օժանդակության դեպքում [3]: CAP հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ կոֆեինինի օգտագործումը նպաստում է վաղ էքստուբացիային՝ բերելով բրոնխաթոքային դիսպլազիայի և նյարդային զարգացման շեղումների հաճախականության իջեցման [106, 107]: Կոֆեինը ցուցված է ՇԽՀ նորածիններին, որոնց մոտ պիտի դադարեցվի մեխանիկական օդափոխությունը և նաև ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակություն ստացող նորածիններին, քանի որ վերջինս իջեցնում է ապնոեի զարգացման ռիսկը: Ներկայումս առկա են լայնածավալ կոհորտային հետազոտություններ, որոնցում կոֆեինի վաղ օգտագործումը բերում է ելքերի բարելավմանը ի համեմատ վերջինիս ուշ օգտագործման հետ [108-110]: Չնայած պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների բացակայությանը մեխանիկական օդափոխության վաղ դադարեցման անհրաժեշտությունից ելնելով նպատակային է կոֆեինի վաղ ռուտին օգտագործումը: Կոֆեին ցիտրատի ստանդարտ հագեցման դոզան կազմում է 20մգ/կգ, իսկ պահպանողական դոզան՝ 5-10 մգ/կգ: Որոշ հետազոտություններ, խորհուրդ են տալիս դոզաների կրկնապատկում: Սա կարող է իջեցնել էքստուբացիայի անարդյունավետության հաճախականությունը, չնայած դիտվում է հաճախասրտության ավելացում [111,112]:

7.2. Թույլատրելի հիպերկարբիա

2013 թ. ուղեցույցում միջին արտահայտված հիպերկարբիան հանդիսանում էր ընդունելի մեխանիկական օդափոխության դադարեցման ընթացքում: Վերջինս գնահատվում էր pH ավելի քան 7,22 արժեքով: Այս գործընթացը ուղղված էր նվազեցնելու մեխանիկական օդափոխության ժամանակը [113]: SUPPORT հետազոտության պոստ հոկ վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին կապ ածխաթթու գազի բարձր քանակների և մահացության, ներփորոքային արյունազեղումների, բրոնխաթոքային դիսպլազիայի և նյարդաբանական զարգացման շեղումների ռիսկի ավելացման միջև [95]: PHELBI պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկման մեջ ներառվել էին մեխանիկական օդափոխության պայմաններում գտնվող 29 շաբաթից ցածր գեստացիոն տարիքով և 1000 գրամից պակաս

մարմնի զանգվածով նորածիններ, որոնք օդափոխության առաջին 14 օրերի ընթացքում կախված ածխաթթու գազի մակարդակներից բաժանվել էին երկու խմբերի: Առաջին խմբում ածխաթթու գազի թույլատրելի մակարդակը մոտավորապես 10կՊկ էր, իսկ մյուս խմբում՝ 8 կՊկ [114]: Հետազոտությունը դադարեցվել է վաղաժամ, և իրականացվել է 359 նորածնի տվյալների վերլուծություն պլանավորված 1534 փոխարեն: Հետազոտության առաջնակի արդյունքները՝ մահ կամ բրոնխաթոքային դիսպլազիա չեն տարբերվել երկու խմբերում, սակայն առկա էր բացասական ելքերի ավելացման միտում ածխաթթու գազի բարձր մակարդակի խմբում՝ ներառյալ նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտների քանակի ավելացում առավել փոքր նորածինների մոտ և առավել բարձր մահացություն ու բրոնխաթոքային դիսպլազիա նորածինների այն խմբի մոտ, որտեղ նախապես առկա էր թոքերի ծանր հիվանդություն: Հիմնվելով այս արդյունքների վրա կարելի է համարել, որ նորածինները վերոնշյալ հետազոտության մեջ ուսումնասիրված ածխաթթու գազի ցածր մակարդակի չափով ունակ են դիմանալ միջին հիպերկարբիային՝:

7.3. Պոստնատալ ստերոիդներ

ՇԽՀ բուժման հիմնադրույթներից է ապրելիության ավելացումը, միաժամանակ բրոնխաթոքային դիսպլազիայի կանխարգելմամբ, և չնայած վերջինիս բուժումը դուրս է տվյալ ուղեցույցի քննարկումից, սակայն այն հիմնված է ՇԽՀ սուր փուլում բորբոքման և մեխանիկական օդափոխության ժամանակահատվածի սահմանափակման վրա: Պոստնատալ դեքսամետազոնի օգտագործումը նվազեցնում է բրոնխաթոքային դիսպլազիայի հաճախականությունը, սակայն վերջինիս օգտագործումը խիստ սահմանափակվեց, երբ հայտնի դարձավ, որ այն ավելացնում է ուղեղային կաթվածի զարգացման ռիսկը [115]: Այնուամենայնիվ բրոնխաթոքային դիսպլազիան ևս բերում է նյարդաբանական վատ ելքերի ավելացման, հետևաբար բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման բարձր ռիսկի դեպքում պոստնատալ ստերոիդների օգտագործման պոտենցիալ օգուտավետությունը ավելանում է [116]: Դեքսամետազոնի փոքր դոզաների [0,2 մգ/կգ/օրից ցածր] օգտագործումը խորհուրդ է տրվում այն նորածինների մոտ, որոնք կարիք ունեն մեխանիկական օդափոխության իրականացման ավելի քան 1-2 շաբաթ [117], և ներկայումս իրականացվում են հետազոտություններ՝ պարզելու համար էլ ավելի փոքր դոզաների արդյունավետությունը [118]: Հիդրոկորտիզոնի փոքր դոզաները ևս կարող են իջեցնել բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման հաճախականությունը, սակայն երկարաժամկետ ելքերին վերաբերող հետազոտություններ են անհրաժեշտ խորհուրդ տալու համար տվյալ բուժման մեթոդի ռուտին օգտագործումը [119]: Ինհալացիոն բուղեզոնիդի

օգտագործումը թվում է լավագույն այլընտրանք համակարգային կորտիկոստերոիդների օգտագործմանը և ներկա մեծածավալ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումները ապացուցել են, որ բուլեզոնիդի կանխարգելիչ ինհալացիան իջեցնում է պահպանվող բաց զարկերակային ծորանի և բրոնխաթոքային դիսպլազիայի հաճախականությունը [120]: Հետազոտություններում ցույց է տրվել նաև մահացության ցուցանիշի ավելացման միտում, իսկ երկարաժամկետ մշտադիտարկման արդյունքները առկա չեն: Բուլեզոնիդի ավելացումը բնական սուրֆակտանտին ևս կարող է պակասեցնել մեխանիկական օդափոխության պայմաններում գտնվող նորածինների մոտ թոքերում բորբոքումը, նպաստելով բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման ռիսկի նվազմանը: Այնուամենայնիվ այս մոտեցումը պետք է ուսումնասիրել պատահական բաշխմամբ բազմակենտրոն վերահսկվող փորձարկումներում [121]:

Այսպիսով՝

- **Կայունացումից հետո մեխանիկական օդափոխություն պետք է սկսել այն նորածինների մոտ, որոնց մոտ ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակությունը անարդյունավետ է եղել (A1): Մեխանիկական օդափոխության տևողությունը պետք է մինիմալացնել (B2):**
- **Հնարավորության դեպքում պետք է իրականացնել ծավալային օդափոխություն, քանի որ այն նվազեցնում է օդափոխության տևողությունը, բրոնխաթոքային դիսպլազիայի և ներփորոքային արյունազեղումների զարգացման հաճախականությունը (A1)**
- **Պետք է զերծ մնալ ինչպես հիպոկարբիայից (A1), այնպես էլ ծանր հիպերկարբիայից (C2), քանի որ վերջիններս կապված են ուղեղի վնասման հետ: Մեխանիկական օդափոխության դադարեցման ընթացքում թույլատրելի է տանելի միջին արտահայտված հիպերկարբիայի առկայությունը, երբ pH մնում է ավելի քան 7,22 (B2)**
- **Պետք է օգտագործել կոֆեին, քանի որ վերջինս արագացնում է մեխանիկական օդափոխության դադարեցումը (A1): Կոֆեինին վաղ նշանակումը ցուցված է բոլոր այն նորածիններին, որոնք գտնվում են մեխանիկական օդափոխության օգտագործման բարձր ռիսկի խմբում, մասնավորապես 1250 գ ցածր մարմնի զանգվածով նորածինները, որոնք ստանում ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակություն (C1)**

- Դեքսամետազոնի կարճատև նվազող ցածր դոզայով կուրսը ցուցված է այն նորածիններին, որոնք շարունակում են գտնվել մեխանիկական օդափոխության պայմաններում ավելի քան 1-2 շաբաթ (A2)
- Ինհալացիոն ստերոիդների ռուտին օգտագործումը բրոնխաթոքային դիսպլազիայի կանխարգելման նպատակով խորհուրդ չի տրվում, մինչև անվտանգության մասին հետագա տվյալների ստացումը

8. Մշտադիտարկում և հարակից խնամք

ՇԽՀ անհաս նորածինների մոտ ելքերի բարելավման համար անհրաժեշտ է իրականացնել ֆիզիոլոգիական փոփոխությունների մշտադիտարկում՝ վերջիններիս օպտիմալ տրվող լուծումներով և հարակից խնամք:

Մարմնի կայուն ջերմաստիճանի պահպանում ծննդյան պահից ի վեր հանդիսանում է խիստ կարևոր: Կայունացման ընթացքում պոլսօքսիմետրիայի և հնարավորության դեպքում ԷՍԳ մոնիտորինգի իրականացումը թույլ է տալիս է ճիշտ գնահատել իրավիճակը և նորածնի պատասխանները [122]: ՆԻԹԲ պետք է լինի հնարավորություն իրականացնելու շարունակական պոլսօքսիմետրիա, ԷՍԳ մոնիտորինգ, ինչպես նաև ածխաթթու գազի մակարդակի մշտադիտարկում: Արտաշնչման խողովակում ածխաթթու գազի որոշումը կարող է խոսել ներշնչափողային պողովակի ճիշտ տեղադրման մասին: Պորտային կամ ճաճանչային զարկերակի կաթեթերիզացիան ցուցված է, եթե սպասվում է արյան գազային կազմի շարունակական վերահսկողության իրականացման անհրաժեշտություն: Տրանսկուտանիալ մեթոդով թթվածնի և ածխաթթու գազի քանակների որոշումը թույլ է տալիս ունենալ շարունակական վերահսկողություն, սակայն կարող է բերել մաշկի վնասման [123]: Առկա են նաև ուղեղային օքսիգենացիայի մշտադիտարկման մեթոդներ, որոնք թույլ են տալիս գնահատել ուղեղային արյունահոսքը, սակայն դեռևս չի ապացուցվել վերջիններիս հստակ կլինիկական արդյունավետությունը [124]: Լաբորատոր հետազոտությունների հասանելիությունը անհրաժեշտ է պլազմայի էլեկտրոլիտների և արյունաբանական տվյալների գնահատման համար, մասնավորապես եթե վերջիններս որոշվում են միկրոնմուշտոռության տարբերակով: Արյան ճնշումը պետք է գրանցել զարկերակային գծերի կամ հաստատված օքսիլոմետրիկ սարքերի միջոցով: Շուրթօրյա ռենտգեն և ուլտրաձայնային ծառայությունների հասանելիությունը կարևոր է, քանի որ վերջիններս տալիս են հնարավորություն հաստատել ՇԽՀ, օդի արտահոսքի համախտանիշի ախտորոշումները, ինչպես նաև գնահատել ներշնչափողային խողովակների և կենտրոնական երակների տեղադրությունը:

8.1. Զերմաստիճանային վերահսկողություն

Կայունացման ընթացում և ՆԻԹԲ ընդունվելուց հետո մարմնի նորմալ ջերմաստիճանի պահպանումը կարևոր է ՇԽՀ նորածինների համար: Խորհուրդ է տրվում նորածնի ջերմաստիճանը պահպանել 36,5-37,5 °C սահմաններում: Վերջինիս իրականացման համար անհաս նորածնի ծննդի դեպքում ծնարանի ջերմաստիճանը պետք է լինի ավելի քան 25 °C [28]: Նախնական կայունացման ընթացքում տաքացուցիչի տակ գտնվելու ժամանակ նորածինը պետք է փաթաթված լինի պոլիէթիլենե տոպրակով [125]: Էքզոթերմիկ ներքնակի առկայությունը կարող է մեծացնել գերտաքացման վտանգը [126]: Կայունացման համար օգտագործվող գազերը պետք է լինեն տաքացված և խոնավացված, որը ևս նպաստում է ջերմաստիճանի լավացմանը [127]: Կայունացումից հետո նորածինը պետք է դրվի բավարար խոնավության առկայությամբ կյուվեզի մեջ՝ անտեսանելի ջրի կորուստների կանխարգելման նպատակով: Սերվո-կարգավորվող ինկուբատորներում, մաշկի ջերմաստիճանի պահպանմամբ 36,5 °C դիտվում է նորածնային մահացության ցուցնաիշի իջեցում [128]: Առավել փոքր նորածինների համար պետք է օգտագործել 60-80% խոնավություն, որը մաշկի հասունացմանը զուգահեռ պետք է իջեցնել, քանի որ վերջինս կարող է նպաստել բակտերիաների և սնկերի աճին: ՀԱԿ ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս մարմնի ցածր զանգվածով կայուն նորածինների կենդուրու խնամքի իրականացում, քանի որ վերջինս նպաստում է ջերմաստիճանի պահպանմանը և մահացության իջեցմանը ցածր եկամտով երկրների դեպքում, և վերջինս հնարավոր է իրականացնել անգամ մեխանիկական օդափոխության իրականացման ընթացքում ջերմաստիճանի պահպանման նպատակով [129, 130]:

Այսպիսով՝

- **Պետք է պահպանել մարմնի ջերմաստիճանը 36,5-37,5 °C սահմաններում մշտապես (C1)**

8.2. Հեղուկների վաղ ներմուծում և սնուցում

Կայունացման ընթացքում հեղուկների հաշվարկը խնդրահարույց է: Փոքր նորածինները ունեն շատ բարձր տրանսկուտանեալ ջրի կորուստներ, և ջուրն ու նատրիումը տեղաշարժվում են ինտերստիցիալ տարածությունից դեպի ներանոթային տարածություն: Սովորաբար հեղուկների նախնական քանակությունը կազմում է 70-80 մլ/կգ/օր և

փոփոխվում է հիմնված անհատական հեղուկի բալանսի գնահատումից, մարմնի զանգվածի փոփոխությունից և էլեկտրոլիտների մակարդակից: Մարմնի զանգվածի վաղ պոստնատալ կորուստները նորմա են: Ռեժիմները, որոնք կիրառում են հեղուկի սահմանափակումը բերում է ելքերի բարելավմանը, բաց զարկերակային ծորանի, նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի և բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացման հաճախականության իջեցմամբ ի համեմատ հեղուկի ազատ քանակություն օգտագործող ռեժիմների [131]: Նատրիումի ներմուծման սահմանափակումը մինչև կյանքի 3 օրը կամ մարմնի զանգվածի 5% նվազումից հետո ևս բարելավում է ելքերը [132]: Սնուցումը պետք է սկսել կայունացումից անմիջապես հետո: Քանի որ էնտերալ սնուցման ծավալները սահմանափակ են, ապա պետք է սկսել պարէնտերալ սնուցում: Ամինաթթուների վաղ ներմուծումը բերում է դրական նիտրոգենային բալանսի [133], նվազեցնում ծննդյան մարմնի զանգվածը հավաքելու ժամանակը և արագացնում մարմնի զանգվածի ավելացումը դուրս գրման ժամանակ [134]: Ֆոսֆորի և կալիումի մեծ քանակների կարիք կարող է զգացվել, եթե իրականացվում է ուժեղացված ամինաթթուների ներմուծում [135]: Պարենտերալ լիպիդների ներմուծումը պետք է սկսել կայնքի 1 օրը [136]: Կայուն փոքր նորածինների համար քիչ քանակությամբ մայրական կաթի (0,5-1 մլ/կգ/ժամ) ներմուծումը կարող է նպաստել ստամոքսաղիքային տրակտի հասունացմանը [137]: Ներկայումս առկա չէ ապացուցողականություն կապված կայուն փոքր ծննդյան մարմնի զարնգվածով նորածինների մոտ էնտերալ սնուցման վաղ նշանակման կամ սնուցման առավել արագ լայնացման մինչև 30 մլ/կգ/օր և նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի զարգացման հաճախականության զարգացման միջև կապի մասին [138, 139]: Մայրական կաթը հանդիսանում է սնուցման սկսման ցանկալի տարբերակ, սակայն վերջինիս բացակայության դեպքում պաստերիզացված դոնորական կաթի օգտագործումը հանդիսանում է լավագույն տարբերակ նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի զարգացման ռիսկի իջեցման տեսանկյունից ի համեմատ արհեստական սնուցման [140]:

Այսպիսով՝

- **Հիմնականում անհաս նորածինների հեղուկների հաշվարկը պետք է իրականացնել 70-80 մլ/կգ/օր, միաժամանակյա կյուվեզային խոնավ ռեժիմի պայմաններում գտնվելու հետ համատեղ: Այնուամենայնիվ առավել անհաս նորածինները կարող են կարիք ունենալ հեղուկի առավել քանակների [B2]: Հեղուկների քանակնրը պետք է հարմարեցվեն անհատական պահանջներին՝ կախված պլազմայում նատրիումի քանակությունից կամ մարմնի զանգվածի կորստից (D1)**

- **Նատրիումի ներմուծումը պետք է սահմանափակվի կյանքի առաջին 2 օրերին, և սկսվի միայն դիուրեզի սկզբից հետո՝ հեղուկի բալանսի և էլեկտրոլիտների մակարդակների մշտադիտարկման ընթացքում (B1)**
- **Պարենտերալ սնուցումը պետք է սկսել ծննդյան պահից ի վեր: Սպիտակուցները կարելի է սկսել 2-2,5 գ/կգ/օր հաշվարկով կյանքի առաջին օրվանից (B2) Լիպիդները ևս պետք է սկսել առաջին օրվանից և արագ ավելացնել մինչև 3գ/կգ/օր, եթե առկա է վերջիններիս բավարար տանելիություն (C2)**
- **Էնտերալ սնուցումը մայրական կաթի տեսքով պետք է սկսել կյանքի առաջին օրվանից, եթե նորածինը հեմոդինամիկ կայուն է (B1)**

8.3. Հակաբիոտիկներ

Լավագույն պրակտիկա է հանդիսանում ՇԽՀ նորածինների մշտադիտարկումը ինֆեկցիայի հայտնաբերման տեսանկյունից, սակայն ներկայումս ապացուցված է, որ հակաբակտերիալ կանխարգելիչ թերապիան պոտենցիալ վնասակար է, քան օգտավետ [141-143]: Ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս ուսումնասիրել սեփսիսի տեսանկյունից, եթե առկա են հավելյալ ռիսկի գործոններ, մոր մոտ խորիոամնիոնիտի կամ սեպտիցեմիայի վաղ ախտանիշների տեսքով՝ հուսալով, որ հակաբիոտիկները նշանակվում են առավելապես բարձր ռիսկի խմբի նորածիններին [144]: Եթե սեփսիսի սկրինինգը անհրաժեշտ է, ապա հակաբակտերիալ թերապիան պետք է սկսել էմպիրիկ, մինչև թեսթի պատասխանների ստացումը: Արյան բացասական կուլտուրալ քննությունը 36-48 ժամ անց կամ C ռեակտիվ սպիտակուցի հաջորդաբար բացասական արդյունքները հիմք են հակաբակտերիալ բուժման դադարեցման համար: Ներկայումս հիմնավորված է ռուտին չօգտագործել հակաբիոտիկներ ՇԽՀ անհաս այն նորածինների մոտ, որոնք գտնվում են ցածր ռիսկի խմբում, օրինակ պլանային կեսարյան հատմամբ ծննդալուծված նորածինները: Նորածինների մոտ, որոնց դեպքում սկսվել է էմպիրիկ հակաբակտերիալ թերապիա, պետք կիրառել հնարավորինս կարճ կուրս:

Այսպիսով՝

- **Հակաբակտերիալ թերապիան հիմնականում սկսվում է ՇԽՀ նորածինների մոտ, մինչև սեփսիսի բացառումը, սակայն հնարավորիս պետք է ձգտել պակասեցնել օգտագործումը և կարճացնել կուրսը: Հիմնական համակցությունը հանդիսանում է պենիցիլինը կամ ամպիցիլինը ամինոգլիկոզիդների հետ [D2]: Հակաբիոտիկների օգտագործումը պետք է դադարեցվի սեփսիսի բացառումից անմիջապես հետո (C1)**

9. Արյան ճնշման և պերֆուզիայի կարգավորում

Հիպոտենզիան և ցածր համակարգային արյան հոսքը կապված են երկարաժամկետ բացասական ելքերի ավելացման հետ, չնայած երկուսի միջև կապը միշտ չէ որ առկա է [145]: Արյան ճնշումը նվազում է գեստացիոն տարիքի նվազմանը զուգընթաց և ավելանում է աստիճանաբար կյանքի առաջին 24 ժամերի ընթացքում, ինչպես նաև լայնորեն տատանվում է տարբեր գեստացիոն տարիքների դեպքում [146]: Հիպոտենզիա է համարվում միջին զարկերակային ճնշման ցուցանիշը, որը փոքր է գեստացիոն տարիքից, սակայն շատ ՇԽՀ նորածինների մոտ այս սահմանները չեն պահպանվում և տվյալ սահմանմանը համապատասխանող հիպոտենզիայի բուժումը չունի ապացուցված ազդեցություն ելքերի բարելավման վրա [147]: Սրտի ՈԻՁՀ հետազոտությունը հնարավոր է օգտագործել՝ գնահատելու համար սրտային արտամղումը և համակարգային արյան ցածր հոսքը: Այս ցուցանիշների վրա հիմնված կարելի է գնահատել բուժման սկսման անհրաժեշտությունը: Չնայած դրան սրտի ՈԻՁՀ միշտ չէ հնարավոր իրականացնել շատ բաժանմունքերում [148]: ՇԽՀ դեպքում հիպոտենզիան կարող է կապված լինել հիպովոլեմիայի, ծորանով կամ զարկերակային շունտերով պայմանավորված ձախից աջ հոսքերով կամ միոկարդի դիսֆունկցիայով և համակարգային ցածր արյան հոսքի հաստատումով: Պատճառի գնահատումից և հաստատումից հետո է միայն հնարավոր իրականացնել ուղղորդված բուժում: Հիպովոլեմիան հնարավոր է կանխարգելել պորտալարի սեղման ուշացումով: Արյան ճնշման բարձրացման համար դոպամինը հանդիսանում է առավել արդյունավետ դեղամիջոց, քան դոբուտամինը և կարող է լավացնել ուղեղային արյան շրջանառությունը հիպոտենզիվ նորածինների մոտ [149]: Չնայած դրան դոբուտամինը հանդիսանում է առավել հիմնավորված ընտրություն ադապտացիոն շրջանում, քանի որ վերջինս բարձրացնում է միոկարդի կծկողականությունը և փոքրացնում հետժամակները [150]: Էպինեֆրինը և հիդրոկորտիզոնը կարող են կիրառվել կայուն հիպոտենզիայի դեպքում, երբ դոպամինի և դոբուտամինը անարդյունավետ են եղել: Վերոնշյան դեղորայքի անվտանգությունը գնահատող նոր հետազոտությունները քիչ են [152, 153]:

Հեմոգլոբինի նպատակային մակարդակների պահպանումը կարևոր է: Պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներում ուսումնասիրված հեմոգլոբինի առավել ցածր մակարդակները [1-2 գ/դլ ցածր] բերել են արյան փոխներարկման կարիքի նվազման՝

առանց հիվանդանոցային տևողության վրա ազդեցության ի համեմատ հեմոգլոբինի առավել բարձր մակարդակների: Տրանսֆուզիայի իրականացման համար հեմոգլոբինի սահմանները հիմնված են վերոնշյալ ցածր մակարդակների վրա [154]: Այնուամենայնիվ երկարաժամկետ մշտադիտարկումը ցույց է տվել, կոգնիտիվ ֆունկցիայի առավել բարձր մակարդակ հեմոգլոբինի առավել բարձր մակարդակով նորածինների մոտ [155], և ներկայումս իրականացվում են տվյալ հարցի լուծմանը ուղղված հավելյալ հետազոտություններ [156]:

Բաց զարկերակային ծորանը կարող է հիմք դառնալ կլինիկական խնդիրների առաջացման ՇԽՀ շատ անհաս նորածինների մոտ, քանի որ տվյալ դեպքում առկա է ցածր արյան ճնշում, հյուսվածքային վատ պերֆուզիա, թոքային այտուց և դժվարություններ մեխանիկական օդափոխության դադարեցման տեսանկյունից: Քանի որ բոլոր նորածինները սկսում են կյանքը բաց զարկերակային ծորանով, հետևաբար դժվար է խորհուրդներ տալ վերջինիս բուժման ժամանակի հետ կապված: Բաց զարկերակային ծորանի վիրաբուժական կապումը կապված է երկարաժամկետ նյարդային զարգացման վատ ելքերի ավելացման հետ, և չնայած պարզ չէ վերջինս հանդիսանում է բաց զարկերակային ծորանի թե վերջինիս բուժման ազդեցության հետևանք, վիրաբուժական բուժումը պետք է իրականացվի միայն այլ բուժման մեթոդների անարդյունավետությունից հետո [157]: Թույլատրվում է բաց զարկերակային ծորանի պահպանումը՝ սննդի մարսման կամ մինիմալ շնչառական օժանդակության դեպքում [158]: Ցիկլոօքսիգենազային ինհիբիտորների օգտագործումը, որոնք են ինդոմետացինը կամ իբուպրոֆենը բերում են ծորանի փակմանը: Իբուպրոֆենի կոմնակի ազդեցությունները առավել քիչ են ի համեմատ ինդոմետացինի [159]: Ներկայումս ցույց է տրվել պարացետամոլի դրական ազդեցությունը ծորանի փակման վրա, սակայն վերջինիս ռուտին օգտագործումից առաջ պետք է իրականացվեն երկարաժամկետ ելքերը գնահատող հետազոտություններ [160]:

Այսպիսով՝

- **Հիպոտենզիայի բուժումը պետք է իրականացնել, եթե առկա է հյուսվածքների հիպոպերֆուզիա, որի ախտորոշումը հիմնվում է առավելապես օլիգուրիայի, ացիդոզի, մազանոթային վատ հետվերադարձի, քան միայն ճնշման մաքուր ցուցանիշների վրա (C2)**
- **Հեմոգլոբինի մակարդակը պետք է պահպանել նորմայի սահմաններում: Շնչառական օժանդակություն ստացող նորածինների հեմոգլոբինի մակարդակը հանդիսանում է 11,5 գ/դլ [հեմատոկրիտը՝ 35%] կյանքի 1 շաբաթվա ընթացքում,**

10 գ/դլ [հեմատոկրիտը՝ 30%] կյանքի 2 շաբաթում և 8,5 գ/դլ [հեմատոկրիտը՝ 25%] կյանքի 2 շաբաթից հետո (C2)

- Եթե որոշվել է իրականացնել բաց զարկերակային ծորանի փակում, ապա ինդոմետացինը կամ իբուպրոֆենը ցուցաբերում են համարժեք արդյունավետություն: Իբուպրոֆենի կիրառությունը առավելապես ցուցված է, քանի որ վերջինիս դեպքում առավել քիչ են դիտվել երիկամային անցողիկ անբավարարությունը կամ նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտը (A2)

10. Ցավ և ցավազրկում

ՇԽՀ նորածինների բուժումը կարող է ցավ պատճառել նորածին, և հետևաբար ցավազրկումը և նորածնի հարմարավետության պահպանումը հանդիսանում է կարևոր գործընթաց: Որոշակի միջամտություններ, որոնք են վենեպունկցիան, ինտուբացիան և մեխանիկական օդափոխության իրականացումը կարող են նորածնի մոտ դիսկոմֆորտ առաջացնել, որի դեպքում ցավի գնահատումը հնարավոր է իրականացնել մշակված գնահատման սանդղակներով [163]: Շատ կլինիցիստներ օգտագործում են կարճաժամկետ ազդեցության օպիատների, մկանային պաշարիչների և ատրոպինի համադրություն՝ նորածնի մոտ կոմֆորտ վիճակ ապահովելու և արդյունավետ ինտուբացիայի հաճախականության բարձրացման նպատակով [164]: Մասնավորապես ոչ ինվազիվ շնչառական օժանդակություն ստացող նորածինների մոտ այնուամենայնիվ պետք է պահպանել հավասարակշռությունը լարինգոսկոպիայի ժամանակ կոմֆորտի պահպանման և գերդոզավորման կանխարգելման հարցերում [165]: Եթե նորածինը կայուն է մեխանիկական օդափոխության ընթացքում, ապա ռուտին սեդացիայի կարիք չկա [166]: Սուկրոզային անալգեզիան և այլ ոչ ֆարմակոլոգիական մեթոդների օգտագործումը ցուցված է միջամտությունների ժամանակ ցավային ֆոնի նվազեցման համար [167]:

Այսպիսով՝

- **Մորֆինի ռուտին օգտագործումը մեխանիկական օդափոխության պայմաններում գտնվող անհաս նորածինների մոտ ցուցված չէ (C2)**
- **Օպիոիդները պետք է օգտագործվեն ընտրողաբար, ցուցումների առկայության ժամանակ և ցավային ցուցանիշների գնահատումից հետո (D1)**

11. Այլ մոտեցումներ

Սկսած 2010 թ. ուղեցույցի վերջում ներառվել է մի կարճ մաս, կապված ՇԽՀ բուժման այն ասպեկտների հետ, որոնք ոչ հաճախ են ծագում: Յուրաքանչյուր տարի նոր գենետիկ

մուտացիաներ ախտահարում են սուրֆակտանտային համակարգը, որոնք սովորաբար հանդիսանում են ֆատալ: Բնածին սուրֆակտանտի սպիտակուց B կամ ABCA3 անբավարարությունը դուրս է այն ուղեցույցի քննարկաման շրջանակներից: Սուրֆակտանտային թերապիան կարող է օգտագործվել սուրֆակտանտի երկրորդային ինակտիվացիայի ժամանակ, որը տեղի է ունենում մեկոնիալ ասպիրացիոն համախտանիշի, բնածին թոքաբորբի և թոքային արյունահոսության դեպքում: Առկա են քիչ կլինիկական հետազոտություններ, որոնցում ցույց է տրվել սուրֆակտանտի դրական ազդեցությունը բնածին թոքաբորբի բուժման ժամանակ [168], չնայած վերջին օբզերվացիոն հետազոտության մեջ թոքաբորբով բարդացած ՇԽՀ նորածինները կարիք ունեն սուրֆակտանտի առավել մեծ քանակության [169]: Սուրֆակտանտային թերապիան բարելավում է օքսիգենացիան թոքային արյունահոսությամբ նորածինների մոտ, չնայած ներկայումս առկա չեն վերջինիս արդյունքները գնահատող պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումները [170]: Փոքր հետազոտության մեջ համեմատվել են թոքային արյունահոսությունների դեպքում սուրֆակտանտի երկու տեսակների ազդեցությունը, որի արդյունքում ցույց է տրվել օքսիգենացիայի առավել արագ բարելավում պորակտանտ ալֆայով ի համեմատ բերակտանտի, սակայն մյուս արդյունքներով խմբերը չեն տարբերվել [171]:

Ներկայումս առկա չեն տվյալներ անհաս նորածինների մոտ ինհալացիոն նիտրիկ օքսիդի օգտագործման արդյունքների վերաբերյալ [172]: Չնայած դրան վերջինս շարունակվում է օգտագործվել շատ բաժանմունքներում, մասնավորապես ծանր շնչառական անբավարարությամբ և վատ օքսիգենացիայով հիվանդ նորածինների մոտ [173,174]: Անհրաժեշտ են հետազոտություններ, որոնք կգնահատեն նիտրիկ օքսիդի կիրառման արդյունավետությունը նորածինների որոշ խմբերի մոտ [175, 176]: Մինչ այդ վերջինս խորհուրդ չի տրվում օգտագործել անհաս նորածինների մոտ:

Այսպիսով՝

- **Սուրֆակտանտը կարելի է օգտագործել ՇԽՀ դեպքում, որը բարդացել է բնածին թոքաբորբով (C1)**
- **Սուրֆակտանտային թերապիան կարող է կիրառվել օքսիգենացիայի լավացման համար թոքային արյունահոսությունից հետո (C1)**
- **Նիտրիկ օքսիդի օգտագործումը անհաս նորածինների մոտ պետք է սահմանափակել կլինիկական հետազոտություններով կամ երբ առկա է ծանր երկրորդային հիպօքսեմիա, որը զարգացել է թոքային հիպերտենզիայի հետևանքով (D2)**

12. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Սույն ուղեցույցը հնարավոր է կիրառել ծնարանում, նորածնային վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի պալատում և բաժնում: Ուղեցույցի արդյունավետ ներդրման համար անհրաժեշտ է խորհուրդների ներառում ամենօրյա պրակտիկայում: Հիմնական շեշտը պետք է դնել ուժեղ ապացուցողականությամբ խորհուրդների վրա, սակայն ուղեցույցի ներդրումը պետք է իրականացվի ամբողջական փաթեթով:

Ուղեցույցի ներդրման սահմանափակումները ներկայացված են ստորև.

1. Ոչ բոլոր բաժանմունքներն են հագեցած անհրաժեշտ սարքավորումներով և դեղորայքով
2. Ոչ բոլոր բաժանմունքներում կան մասնագետներ, որոնք տիրապետում են ուղեցույցում ներկայացված միջամտությունների ողջ ծավալին

Ուղեցույցի ներդրման աուդիտի իրականացման համար հնարավոր է օգտագործել ստորև բերված ցուցանիշները.

1. Բոլոր նորածինների հաշվարկով, որոնք ծնվել են 26 0/7-32 6/7 շաբաթ գեստացիոն տարիքով՝
 - CPAP հաճախականություն
 - INSURE մեթոդի օգտագործման հաճախականություն
 - LISA/MIST մեթոդների օգտագործման հաճախականություն
 - Սուրֆակտանտի և մեխանիկական օդափոխության հաճախականություն
 - Մեխանիկական օդափոխության հաճախականություն
2. Շնչառական ելքերը՝
 - Մեխանիկական օդափոխության իրականացում կյանքի առաջին 7 օրերի ընթացքում
 - Սուրֆակտանտով բուժման իրականացում
 - 36 շաբաթական հասակում բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացում կենդանի նորածինների մոտ
 - Մահ դուրսգրումից առաջ
 - Բրոնխաթոքային դիսպլազիայի զարգացում կամ մահ 36 շաբաթ հասակում

Հավելված 1

Ապացուցողականության որակը և խորհուրդների ուժը ներկայացված է համաձայն GRADE դասակարգման վերափոխված տարբերակի

Աղյուսակ 1

Ապացուցողականության որակի և խորհուրդների ուժի ներկայացում:

Ապացուցողականության որակ	
Բարձր	A
Միջին	B
Ցածր	C
Շատ ցածր	D
Խորհուրդների ուժը	
Ուժեղ խորհուրդ տվյալ միջամտության կիրառման օգտին	1
Թույլ խորհուրդ տվյալ միջամտության կիրառման օգտին	2

Գրականության ցանկ

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; 314: 1039–1051.
- 2 Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175–186.
- 3 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, 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; 97: 402–417.
- 4 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, 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: 353–368.
- 5 <https://nightingale.vtoxford.org/reports.asp>. 6 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann, HJ; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051.
- 6 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann, HJ; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
- 7 Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration of progesterone or preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD004947.
- 8 Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al; OPPTIMUM study group: Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth [the OPPTIMUM study]: multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106–2116.
- 9 Rode L, Klein K, Nicolaidis KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group: Prevention of preterm delivery in twin gestations [PREDICT]: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–280.

- 10 Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL: Cervical stitch [cerclage] for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008991.
- 11 Van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al: Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1185–1192.
- 12 Rautava L, Eskelinen J, Häkkinen U, Lehtonen L; PERFECT Preterm Infant Study Group: 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 40–46.
- 13 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001058.
- 14 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; 1:CD004661.
- 15 Darlow B, Austin N, French N, Campbell C, Carse E, Hayes M, et al: School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014; 312: 1105–1113.
- 16 Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ: Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e6226.
- 17 Tocolysis for women in preterm labour. Green-top guideline No 1b, February 2011. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf.
- 18 Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.
- 19 Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK: Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F95–F98.
- 20 Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, Carlo WA, Brumbaugh JE, Stoll BJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Association of antenatal corticosteroids with mortality, morbidity, and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm multiple gestation infants. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 593–601.
- 21 Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al: Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374:1311–1320.

- 22 Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP: Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD006614.
- 23 Crowther CA, McKinlay CJD, 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;7:CD003935.
- 24 World Health Organization:WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva, WHO, 2015.
- 25 Asztalos EV, 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.
- 26 Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, Berrueta M, Mazzoni A, et al: A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries:the ACT cluster-randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 629–639.
- 27 American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion No 559: Cesarean delivery on maternal request. *ObstetGynecol* 2013; 121: 904–907.
- 28 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; 95: 249–263.
- 29 Saugstad OD: Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology* 2015; 107: 365–371.
- 30 Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, te Pas AB, et al: Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013; 591: 2113–2126.
- 31 Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD003248.
- 32 Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN: Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2015; 136: 61–69.
- 33 Al-Wassia H, Shah PS: Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis *JAMA Pediatr* 2015; 169: 18–25.

- 34 Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, Marlow N, Morris J, Newnham J, et al: Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 118–123.
- 35 Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W, Padbury JF: Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 168:50–55.
- 36 <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=335752>.
- 37 Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M: Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr* 2014; 103:44–751.
- 38 Vento M, Cubells E, Escobar JJ, Escrig R, Aguar M, Brugada M, et al: Oxygen saturation after birth in preterm infants treated with continuous positive airway pressure and air: assessment of gender differences and comparison with a published nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F228–F232.
- 39 Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH: Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 2013; 132:e1488–e1496.
- 40 Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, et al: Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016, Epub ahead of print.
- 41 Szyld E, Aguilar A, Musante GA, Vain N, Prudent L, Fabres J, Carlo WA; Delivery Room Ventilation Devices Trial Group: Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. *J Pediatr* 2014; 165: 234–239.
- 42 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; 382: 326–330.
- 43 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; 132:e389–e395.
- 44 Jobe AH, Ikegami M: Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81–94.
- 45 O'Donnell CP, Bruschetti M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, Zappettini S: Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD004953.

- 46 American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014; 133: 171–174.
- 47 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;4:CD003063.
- 48 Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al: Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants [AMV]: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1627–1633.
- 49 Dargaville PA, Aiyappan A, de Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, Davis PG: Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F122–F126.
- 50 Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al: Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; 104: 241–246.
- 51 Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al: Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 723–730.
- 52 Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U: Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131:e502–e509.
- 53 More K, Sakhuja P, Shah PS: Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 901–908.
- 54 Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M: Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 348–356.
- 55 Ardell S, Pfister RH, Soll R: Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD000144.
- 56 Pfister RH, Soll R, Wiswell TE: Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD006069.

- 57 Curstedt T, Halliday HL, Speer CP: A unique story in neonatal research: the development of a porcine surfactant. *Neonatology* 2015; 107: 321–329.
- 58 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; 12:CD010249.
- 59 Bahadue FL, Soll R: Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD001456.
- 60 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; 103:E24.
- 61 Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD: Noninvasive ventilation with vs without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169:731–739.
- 62 Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J, Dargaville PA, Aiyappan A, et al: Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013; 104: 8–14.
- 63 Verder H, Ebbesen F, Fenger-Grøn J, Henriksen TB, Andreasson B, Bender L, et al: Early surfactant guided by lamellar body counts on gastric aspirate in very preterm infants. *Neonatology* 2013; 104: 116–122.
- 64 Soll R, Ozek E: Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD000141.
- 65 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; 88[suppl 1]:S3–S4.
- 66 Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB: Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure:a cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14:155.
- 67 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W; NeOProm Collaborative Group: NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr* 2011;11: 6.
- 68 SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959–1969

- 69 BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group; Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al: Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094–2104.
- 70 Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al; Canadian Oxygen Trial [COT] Group: Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2111–2120.
- 71 BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups; Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, Juszcak E, Donoghoe M, Deshpande S, et al: Outcomes of two trials of oxygen-saturation targets in preterm infants. *N Engl J Med* 2016; 374: 749–760.
- 72 Saugstad OD, Aune D: Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a metaanalysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology* 2014; 105: 55–63.
- 73 Stenson BJ: Oxygen saturation targets for extremely preterm infants after the NeOProm trials. *Neonatology* 2016; 109: 352–358.
- 74 Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, et al: Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr* 2014; 103: 1009–1018.
- 75 Van Zanten HA, Tan RN, van den Hoogen A, Lopriore E, te Pas AB: Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1561–1572.
- 76 Lim K, Wheeler KI, Gale TJ, Jackson HD, Kihlstrand JF, Sand C, et al: Oxygen saturation targeting in preterm infants receiving continuous positive airway pressure. *J Pediatr* 2014; 164: 730–736.
- 77 Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al: Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA* 2015; 314: 595–603.
- 78 Van Kaam AH, Hummler HD, Wilinska M, Swietlinski J, Lal MK, te Pas AB, et al: Automated versus manual oxygen control with different saturation targets and modes of respiratory support in preterm infants. *J Pediatr* 2015; 167: 545–550.

- 79 Davis PG, Henderson-Smart DJ: Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD000143.
- 80 Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD000510.
- 81 Davis PG, Morley CJ, Owen LS: Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress syndrome: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 14–20.
- 82 De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ: Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure [NCPAP] in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD002977.
- 83 Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP: Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:e1170–e1176.
- 84 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; 100:F31–F34.
- 85 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* 2014; 9:CD003212.
- 86 Dumpa V, Katz K, Northrup V, Bhandari V: SNIPPV versus NIPPV: does synchronization matter? *J Perinatol* 2012; 32: 438–442.
- 87 Bancalari E, Claure N: The evidence for noninvasive ventilation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F98–F102.
- 88 Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS; NIPPV Study Group: A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;369: 611–620.
- 89 Millar D, Lemyre B, Kirpalani H, Chiu A, Yoder BA, Roberts RS: A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: 21–25.
- 90 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; 2: CD006405.

- 91 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; 101:F284–F287.
- 92 Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Donath SM, Davis PG: A multicentre, randomized controlled, non-inferiority trial, comparing high flow therapy with nasal continuous positive airway pressure as primary support for preterm infants with respiratory distress [the HIPSTER trial]: study protocol. *BMJ Open* 2015; 5:e008483.
- 93 SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, Yoder BA, et al: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970–1979.
- 94 Erickson SJ, Graaug A, Gurrin L, Swaminathan M: Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 560–562.
- 95 Ambalavanan N, Carlo WA, Wraga LA, Das A, Laughon M, Cotten CM, et al; SUPPORT Study Group of the NICHD Neonatal Research Network: Pa CO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial [SUPPORT]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F145–F149.
- 96 Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E: Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F158–F165.
- 97 Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG: Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11:CD003666.
- 98 Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K: Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with volume guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F279–F282.
- 99 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; 27: 1946–1952.
- 100 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; 174: 639–645.

- 101 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; 3:CD000104.
- 102 Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A; United Kingdom Oscillation Study Group: Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370: 1121–1130.
- 103 Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG: Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *J Pediatr* 2016; 173: 45–49.
- 104 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; 43:117–124.
- 105 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; 164: 46–51.
- 106 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; 354: 2112–2121.
- 107 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; 357: 1893–1902.
- 108 Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al: Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014; 164: 992–998.
- 109 Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, Aghai ZH: Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1698–1702.
- 110 Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network: Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 33–38.
- 111 Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, et al: High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F499–F503.

- 112 Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N: High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 949–956.
- 113 Woodgate PG, Davies MW: Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD002061.
- 114 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; 3:534–543.
- 115 Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL: Late [>7 days] postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5:CD001145.
- 116 Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC: An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 165:1258–1260.
- 117 Jefferies AL: Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2012; 17:573–574.
- 118 <https://www.npeu.ox.ac.uk/minidex>.
- 119 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, randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 1827–1836.
- 120 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; 373: 1497–1506.
- 121 Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al: Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 86–95.
- 122 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: 130–138.
- 123 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; 2:CD011494.

- 124 Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al: Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomized clinical trial. *BMJ* 2015; 350:g7635.
- 125 Reilly MC, Vohra S, Rac VE, Dunn M, Ferrelli K, Kiss A, et al: Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. *J Pediatr* 2015; 166: 262–268.
- 126 McCarthy LK, Molloy EJ, Twomey AR, Murphy JF, O'Donnell CP: A randomized trial of exothermic mattresses for preterm newborns in polyethylene bags. *Pediatrics* 2013; 132:e135–e141.
- 127 Meyer MP, Hou D, Ishrar NN, Dito I, te Pas AB: Initial respiratory support with cold, dry gas versus heated humidified gas and admission temperature of preterm infants. *J Pediatr* 2015; 166: 245–250.
- 128 Sinclair JC: Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36 ° C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: D001074.
- 129 Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL: Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD002771.
- 130 Cho ES, Kim SJ, Kwon MS, Cho H, Kim EH, Jun EM, Lee S: The effects of kangaroo care in the neonatal intensive care unit on the physiological functions of preterm infants, maternal-infant attachment, and maternal stress. *J Pediatr Nurs* 2016; 31: 430–438.
- 131 Bell EF, Acarregui MJ: Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD000503.
- 132 Barrington KJ: Management during the first 72 h of age of the periviable infant: an evidence-based review. *Semin Perinatol* 2014; 38: 17–24.
- 133 Trivedi A, Sinn JKH: Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD008771.
- 134 Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR: Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 816–826.
- 135 Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al: Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013; 8: e72880.
- 136 Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, et al: Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163: 638–644.

- 137 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; 3: CD000504.
- 138 Morgan J, Young L, McGuire W: Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001970.
- 139 Morgan J, Young L, McGuire W: Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD001241.
- 140 Quigley M, McGuire W: Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD002971.
- 141 Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E: The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2014; 133: 1122–1123.
- 142 Soll RF, Edwards WH: Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2015; 135:928–929.
- 143 Cotton CM: Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2015; 42: 195–206.
- 144 www.nice.org.uk/guidance/cg149.
- 145 Faust K, Härtel C, Preuss M, Rabe H, Roll C, Emeis M, et al; Neocirculation Project and the German Neonatal Network [GNN]: Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F388–F392.
- 146 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; 34: 301–305.
- 147 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: Use of antihypertensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131:e1865–e1873.
- 148 Roehr CC, te Pas AB, Dold SK, Breindahl M, Blennow M, Rüdiger M, Gupta S: Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit – a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 907–911.
- 149 Subhedar NV, Shaw NJ: Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD001242.

- 150 Ruoss JL, McPherson C, DiNardo J: Inotrope and vasopressor support in neonates. *Neoreviews* 2015; 16:e351–e361.
- 151 Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al; HIP Consortium: Management of Hypotension in Preterm infants [The HIP Trial]: a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014; 105: 275–281.
- 152 Paradisis M, Osborn DA: Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003958.
- 153 Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV: Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD003662.
- 154 Whyte R, Kirpalani H: Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD000512.
- 155 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; 123: 207–213.
- 156 https://www.nichd.nih.gov/about/Documents/ TOP_Protocol.pdf.
- 157 Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS: PDA ligation and health outcomes: a metaanalysis. *Pediatrics* 2014; 133:e1024–e1046.
- 158 Heuchan AM, Clyman RI: Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F431–F436.
- 159 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* 2015;2:CD003481.
- 160 Ohlsson A, Shah PS: Paracetamol [acetaminophen] for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD010061.
- 161 Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N: A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F99–F104.
- 162 <https://www.npeu.ox.ac.uk/baby-oscar/protocol>.
- 163 Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG: Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol* 2010; 30: 474–478.

- 164 Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, Carbajal R: Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr* 2014; 14: 120.
- 165 Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, te Pas A: Sedation during minimally invasive surfactant therapy in preterm infants. *Neonatology* 2016; 109: 308–313.
- 166 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; 95:F241–F251.
- 167 Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A: Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD001069.
- 168 Tan K, Lai NM, Sharma A: Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008155.
- 169 Vento G, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Perelli S, Ricci C, Romagnoli C: Effectiveness of treatment with surfactant in premature infants with respiratory failure and pulmonary infection. *Acta Biomed* 2012; 83 [suppl 1]:33–36.
- 170 Aziz A, Ohlsson A: Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD005254.
- 171 Bozdağ Ş, Dilli D, Gökmen T, Dilmen U: Comparison of two natural surfactants for pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2015; 32: 211–218.
- 172 Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, Hascoet JM, et al; Meta-Analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration: Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics* 2011; 128: 729–739.
- 173 Breatnach CR, Flanagan F, James A, Corcoran JD, Franklin O, El-Khuffash A: The use of inhaled nitric oxide in a tertiary neonatal intensive care unit. *Ir Med J* 2015; 108: 275–278.
- 174 Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH: Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. *Pediatrics* 2015; 135: 643–648.
- 175 Shah DM, Kluckow M: Early functional echocardiogram and inhaled nitric oxide: usefulness in managing neonates born following extreme preterm premature rupture of membranes [PPROM]. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 340–345.
- 176 Cheng DR, Peart S, Tan K, Sehgal A: Nitric therapy in preterm infants: rationalised approach based on functional neonatal echocardiography. *Acta Paediatr* 2016; 105: 165–171.