

УДК 616.26-007.43-036.1-08-053.31:006.32(048.8)

**А.Г. Бабінцева¹, Ю.Д. Годованець¹, Ю.Ю. Ходзінська^{1,3},
Н.О. Попелюк¹, І.В. Кошурба^{1,2}**

Міжнародні рекомендації з менеджменту новонароджених дітей з вродженою діафрагмальною килою: огляд літератури

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

³КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 51-60. doi 10.15574/SP.2021.115.51

For citation: Babintseva AG, Godovanets YuD, Khodzinska YuYu, Popeliuk NO, Koshurba IV. (2021). International recommendations on neonatal management with congenital diaphragmatic hernia: literature review. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 51-60. doi 10.15574/SP.2021.115.51

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) — дефект розвитку діафрагми, який характеризується герніацією черевного вмісту в грудну клітку, що призводить до різного ступеня легеневої гіпоплазії та легеневої гіпертензії. У світі зберігається високий рівень смертності дітей з цією патологією та захворюваності серед тих, хто вижив.

Якісна пренатальна діагностика дає змогу виявити немовлят із тяжкою ВДК та сприяє мобілізації людських й матеріальних ресурсів для оптимального менеджменту на третинному рівні медичної допомоги. Слід акцентувати увагу спеціалістів пренатальної ультразвукової діагностики на необхідності вимірювання отриманого / очікуваного легенево-краніального індексу та положення печінки в плоді.

Оптимальне лікування новонароджених протягом передопераційного періоду зосереджене на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/волотрауми гіпопластичної легеневої та серцевої підтримки. У пацієнтів із легеневою гіпертензією патогенетично слід застосовувати легеневу вазодилататорну терапію, у тому числі інгаляційний оксид азоту, а також екстракорпоральну мембранну оксигенацію, а хірургічну корекцію відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Критично важливим методом діагностики є ехокардіографія, яка дає змогу визначити тяжкість легеневої гіпертензії та порушення функції міокарда, цілеспрямовано обрати системні методи лікування, які оптимізують гемодинамічну функцію або зменшують легеневий судинний опір.

Враховуючи недостатньо високий рівень доказовості існуючих міжнародних рекомендацій, потрібно проводити масштабні мультицентрові рандомізовані дослідження щодо вивчення ефективності найкращих методів попередження, діагностики та лікування новонароджених дітей з ВДК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила; новонароджений; легенево-краніальний індекс; легенева гіпертензія; екстракорпоральна мембранна оксигенація.

International recommendations on neonatal management with congenital diaphragmatic hernia: literature review

A.G. Babintseva¹, Yu.D. Godovanets¹, Yu.Yu. Khodzinska^{1,3}, N.O. Popeliuk¹, I.V. Koshurba^{1,2}

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²MNI «Chernivtsi Regional Perinatal Center», Ukraine

³MNI «Municipal Children's Clinical Hospital», Chernivtsi, Ukraine

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a defect of diaphragm development which is characterized by herniation of the abdominal content into the chest resulting in pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension of various degrees. Mortality and sickness rates among survived children with this pathology remain high all over the world.

Prenatal diagnostics of high quality will help to find neonates with severe CDH and promote mobilization of human and material resources for optimal management at the tertiary level of giving medical aid. Attention of specialists in prenatal ultrasound diagnostics should be drawn to the necessity of measuring observed/expected lung-to-head ratio and location of the liver in fetus.

Optimal treatment of neonates during preoperative period is focused on mild ventilation, avoidance of oxygen toxicity, baro/volutrauma of a hypoplastic lung and cardiac support. Administration of pulmonary vasodilator therapy including inhaled nitric oxide and extracorporeal membrane oxygenation is pathogenetically substantiated for patients with pulmonary hypertension, and surgical correction should be delayed till stabilization of patient's condition.

Echocardiography is a critically important diagnostic method. It enables to determine severity of pulmonary hypertension and myocardial functional disorders, to find targeted systemic methods of treatment that improve hemodynamic function or decrease pulmonary vascular resistance.

Considering an insufficient level of evidence of the existing international recommendations, large-scale multi-center randomized studies on investigation of the best methods to prevent, diagnose and treat neonates with CDH are essential.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital diaphragmatic hernia; neonate; lung-to-head ratio; pulmonary hypertension; extracorporeal membrane oxygenation.

Международные рекомендации по менеджменту новорожденных детей с врожденной диафрагмальной грыжей: обзор литературы

А.Г. Бабінцева¹, Ю.Д. Годованець¹, Ю.Ю. Ходзінська^{1,3}, Н.О. Попелюк¹, І.В. Кошурба^{1,2}

¹Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», Україна

³КНП «Городская детская клиническая больница», г. Чернівці, Україна

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — дефект развития диафрагмы, характеризующийся герниацией брюшного содержимого в грудную клетку, что приводит к разной степени легочной гипоплазии и легочной гипертензии. Во всем мире сохраняется высокий уровень смертности детей с данной патологией и заболеваемости среди выживших.

Качественная пренатальная диагностика позволяет выявить младенцев с тяжелой ВДГ и способствует мобилизации человеческих и материальных ресурсов для оптимального менеджмента на третичном уровне оказания медицинской помощи. Важно акцентировать внимание специалистов

пренатальної ультразвукової діагностики на необхідності вимірювання отриманого / очікуваного легочно-краніального індекса і положення печини у плода.

Оптимальне лікування новонароджених в період передопераційного періоду зосереджено на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/волютравми гіпопластичного легкого і серцевої підтримки. У пацієнтів з легочною гіпертензією патогенетично обумовленим є використання легочної вазодилататорної терапії, включаючи інгаляції оксиду азоту, а також екстракорпоральну мембранну оксигенацію, а хірургічну коррекцію слід відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Критично важливим методом діагностики є ехокардіографія, що дозволяє визначити тяжкість легочної гіпертензії і порушення функції міокарда, цілеспрямовано вибрати системні методи лікування, оптимізуючі гемодинамічну функцію або зменшуючі легочне судинне опір.

Учитывая недостаточную высокую степень доказательности существующих международных рекомендаций, необходимо проводить масштабные мультицентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности лучших методов предупреждения, диагностики и лечения новорожденных детей с ВДК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключевые слова: вроджена діафрагмальна грижа; новонароджений; легочно-краніальний індекс; легочна гіпертензія; екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Вступ

Вроджена діафрагмальна кіла (ВДК) — дефект розвитку діафрагми, який характеризується герніацією черевного вмісту в грудну клітку, що призводить до різного ступеня легеневої гіпоплазії та легеневої гіпертензії (ЛГ). Значний прогрес у проведенні пренатальної діагностики та виявленні прогностичних факторів сприяв подальшому вдосконаленню менеджменту пацієнтів із ВДК [3,4,10,15].

За даними Centers for Disease Control and Prevention (USA), близько 1:3600 немовлят народжуються з ВДК у США [3,4,29]. Приблизно у 50% новонароджених із ВДК відмічаються інші захворювання, у тому числі вроджені вади центральної нервової системи, серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту [34]. Відомі генетичні та фактори зовнішнього середовища, які призводять до розвитку ВДК, проте жоден із генетичних факторів не становить понад 1–2% випадків [23]. Незважаючи на зусилля стандартизувати клінічну практику, менеджмент ВДК залишається складним завданням. Систематичні огляди результатів досліджень і досвіду різноманітних центрів показують, що він має включати методи як пренатальної оптимізації, так і постнатальної стабілізації пацієнтів. Перспективні шляхи внутрішньоутробного терапевтичного втручання, у тому числі фетоскопічна ендолімінальна оклюзія трахеї, залишаються експериментальними і потребують удосконалення антенатальної діагностики. Своєчасна діагностика ВДК і виявлення плодів із тяжкою патологією дають змогу зекономити час для планування пологів або пренатальних втручань. Оптимальні стратегії перинатальної допомоги та хірургічного лікування широко обговорюються у всьому світі [3,4,15,19,28].

Мета дослідження — висвітлити міжнародні рекомендації щодо менеджменту новонаро-

джених дітей з ВДК, застосовуючи результати літературного пошуку в міжнародних пошукових базах Scopus, Web of Science, Springer, Elsevier, Wiley Online Library, Medline, Google Scholar тощо. Публікацію матеріалів статті погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

Результати

У 2015 р. Європейський консорціум із ВДК (The CDH EURO Consortium) оновив стандартизований протокол ведення новонароджених із цією патологією, у тому числі питання антенатальної діагностики, надання допомоги в пологовій залі, подальше лікування у відділеннях інтенсивної терапії та моніторингу, підготовки до хірургічного втручання тощо [37]. Рівні доказовості та оцінка рекомендацій проведена відповідно до критеріїв Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [14]. Слід звернути увагу, що більшість рекомендацій мають рівень доказовості D, тобто відображають результати неаналітичних досліджень (повідомлення про випадки або серії випадків), висновки експертів або містять екстрапольовані дані досліджень, оцінених як 2+ (добре проведені дослідження типу case-control або когортні дослідження з низьким ризиком незрозумілості, упередженості та помірно ймовірністю причинно-наслідкових зв'язків). Як зазначають члени Європейського консорціуму, необхідно продовжувати вивчати цю проблему в майбутніх рандомізованих дослідженнях [37].

Пренатальний менеджмент. Відповідно до рекомендацій Європейського консорціуму з ВДК (2015), пренатальний менеджмент плодів із діагностованою вадою передбачає [37]:

— оцінювання тяжкості захворювання в умовах центру третинної медичної допомоги на основі вимірювання отриманого/

очікуваного легенево-краніального індексу (observed/expected lung-to-head ratio, O/E LHR) і положення печінки (інтраабдомінальне або інтраторакальне) (ступінь рекомендації = D);

- проведення антенатальної терапії стероїдами в разі передбачуваного народження дитини до 34-го тижня гестації (ступінь рекомендації = D);
- планування пологів після 39 тижнів гестації в умовах центру третинного рівня допомоги (ступінь рекомендації = D).

Параметрами візуалізації та вимірювання, які дають змогу вичерпно оцінити ступінь тяжкості ВДК, є вимірювання O/E LHR; співвідношення отриманого до очікуваного загального об'єму легенів плода (observed/expected total fetal lung volume, O/E TFLV); співвідношення розміру печінки до розміру грудної клітки (liver-to-thoracic area ratio, LiTR). Антенатальний ультразвуковий скринінг виявляє понад 60% випадків ВДК і дає змогу звернутися до центрів третинного рівня медичної допомоги для експертної оцінки та перинатального лікування. Пренатальна оцінка плодів із ВДК надзвичайно поліпшилася за останні 10 років за допомогою сучасних методів візуалізації та вдосконаленого генетичного тестування. Незважаючи на це, прогноз стійкої ЛГ у новонародженого все ще потребує вдосконалення [7].

LHR є відношенням площі контрлатеральної легені, отриманої шляхом множення

передньо-заднього та перпендикулярного розмірів, до окружності голівки плода. Визначення цього індексу уперше запропоновано А.Р. Metkus та співавт. [32]. Значення LHR >1,35 пов'язані зі 100% виживанням; LHR 1,35–0,6 – зі 61% виживання; LHR <0,6 – відсутності ймовірності виживання. Слід зазначити, що значення LHR залежать від терміну гестації [3]. Методика вимірювання цього індексу наведена на рисунку.

Альтернативним методом, результати якого не залежать від гестаційного віку, є визначення O/E LHR, що вираховується як відсоток від очікуваного середнього для цього гестаційного віку LHR. Цей показник запропонований J. Janі та співавт. [17]. Під час інтерпретації результатів обчислення слід пам'ятати, що площа легенів плода збільшується у 16 разів порівняно зі збільшенням у 4 рази окружності голови від 12 до 32 тижнів гестації. Значення O/E LHR <25% асоціюється з тяжким ступенем ВДК (виживання 10% при розташуванні печінки угорі та 25% – унизу); O/E LHR <15% при розташуванні печінки угорі – 100% смертність [3].

За даними вітчизняних дитячих хірургів, у плодів із показником O/E LHR <15% спостерігається екстремальна легенева гіпоплазія з поганим прогнозом; 15–25% – тяжка гіпоплазія легень і прогноз виживання становить близько 20%; у плодів з O/E LHR 26–35% та у новонароджених з індексом 36–45% – помір-

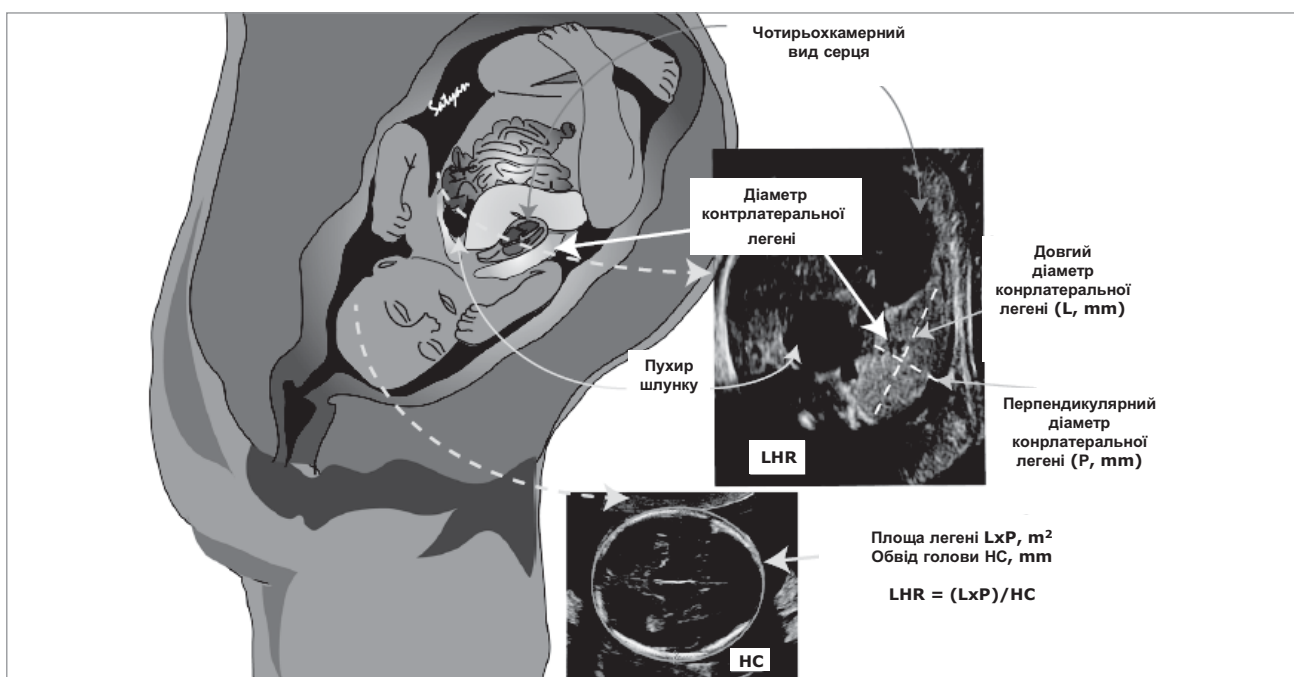


Рис. Пренатальна методика ультразвукового визначення LHR [3]

на гіпоплазія, очікуваний рівень виживання становить 30–60% залежно від розміру легені. У плодів з О/Е LHR 36–45% та >45% спостерігається легка гіпоплазія та велика ймовірність виживання (>75%) [13].

Внутрішньогрудне положення печінки розглядається як поганий прогноз результату лікування, а герніація печінки з LHR <1,0 асоціюється із 60% ризиком смертності [3].

У 2018 р. канадська спільнота з ВДК (The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative) опублікувала настанови щодо діагностики та лікування цієї патології, серед яких рекомендації стосовно антенатальної діагностики [38]:

- ультразвукове вимірювання О/Е LHR необхідно проводити у період 22–32 тижні гестації, щоб передбачити тяжкість гіпоплазії легенів при ізольованій ВДК;
- О/Е LHR <25% при лівобічній та О/Е LHR <45% при правобічній ВДК можуть прогнозувати поганий результат;
- потрібно використовувати фетальну магнітно-резонансну томографію – МРТ (там, де це можливо) для оцінки О/Е TFLV і LiTR при помірних і великих ВДК.

Початкова реанімаційна допомога в пологовій залі. Початкова реанімаційна допомога та процедура в пологовій залі проводяться відповідно до рекомендацій Міжнародного консенсусу щодо серцево-легеневої реанімації новонароджених [3,15,37].

Особливості надання первинної реанімаційної допомоги дітям із ВДК:

- слід інтубувати немовлят з антенатально діагностованою ВДК після пологів без вентиляції за допомогою мішка та маски (*ступінь рекомендації = D*);
- мета лікування в пологовій залі – досягнення прийнятних рівнів предуктальної сатурації 80–95% (*ступінь рекомендації = D*);
- потрібно проводити вентиляцію в пологовій залі з найнижчим піковим тиском, переважно ≤ 25 см H₂O (*ступінь рекомендації = D*);
- необхідно проводити премедикацію перед інтубацією, якщо це можливо (*ступінь рекомендації = D*);
- слід уникати введення нейром'язових блокаторів під час первинної реанімаційної допомоги у пологовій залі (*ступінь рекомендації = D*);

– вкрай необхідно встановити оро- або назогастральний зонд із безперервним або переривчастим режимом відсмоктування (*ступінь рекомендації = D*);

– потрібно підтримувати артеріальний тиск у межах гестаційної норми, а в разі гіпотонії і/або поганої перфузії тканин ввести 10–20 мл/кг NaCl 0,9% 2 рази (*ступінь рекомендації = D*);

– у разі постійної гіпотензії після введення NaCl 0,9% важливо враховувати необхідність застосування інотропних і вазопресорних засобів (*ступінь рекомендації = D*).

Слід зазначити, що, відповідно до міжнародних рекомендацій, можливою є підтримка спонтанного дихання немовлят із ВДК, які мають предиктори задовільного розвитку легень, на основі їх пренатальної оцінки (наприклад, лівобічний дефект, О/Е LHR >50% та розташування печінки внизу) (*ступінь рекомендація = D*) [37]. Ефективність такого підходу до ведення 18 новонароджених із ВДГ легкого ступеня, які народилися в терміні гестації понад 35 тижнів і мали збережене спонтанне дихання до проведення планової доопераційної інтубації, вивчена S.C.M. Cochius-den Otter та співавт. (2020). Автори дійшли висновку, що тактика підтримки самостійного дихання в таких пацієнтів може зменшити ятрогенні ускладнення внаслідок швидкої інтубації та вентиляції, а також зменшити прояви стресу, болю і відповідно потребу в седатії. Однак такий підхід слід застосовувати лише в експертних центрах, які мають мультидисциплінарну групу спеціалістів для ведення немовлят із ВДК, а також проводити більш масштабні проспективні дослідження [5].

Досі залишається суперечливим питання щодо доцільності застосування препаратів сурфактанту дітям із ВДК. За рекомендаціями європейського консорціуму, такий тип лікування не рекомендований ні для передчасно народжених, ні для доношених новонароджених з ВДК (*ступінь рекомендації = D*) [36]. L. Cornette та співавт. (2021) висвітлили досвід бельгійських неонатологів щодо застосування препаратів сурфактанту в пізніх передчасно народжених дітей, у тому числі з діагностованою ВДК. Більшість респондентів засвідчили використання цієї практики як рятувальної терапії в післяопераційному періоді [9]. Дефіцит сурфактантного протеїну В (surfactant protein B, SP-B) у трахеальному аспіраті 15 новонароджених дітей з ВДК виявлений

у дослідженнях Р.Е. Сого та співавт. (2013). Автори припустили, що саме цей факт може поглиблювати тяжкість дихальної недостатності, а його корекція є майбутньою терапевтичною метою [6].

Цікавими є результати дослідження, наведені групою авторів під керівництвом С. Lefebvre (2017), які засвідчили можливість надання реанімаційної допомоги новонародженим із ВДК на «інтактній пуповині», що було асоційовано з достовірно вищим рівнем середнього артеріального тиску, вищим рівнем рН і нижчим рівнем лактату у плазмі крові [27]. Подібні результати наведені в роботі Е.Е. Foglia та співавт. (2020) щодо вищого рівня гемоглобіну та середнього артеріального тиску на першій годині життя в дітей з ВДК, проведення інтубації трахеї до пересікання пуповини за відсутності достовірної різниці в рівнях показників газів крові та сатурації, частоті призначення в подальшому вазоактивних препаратів, інгаляційного оксиду азоту або екстракорпоральної мембранної оксигенації (extracorporeal membrane oxygenation, ЕСМО) [11].

Подальший менеджмент дітей з ВДК у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) передбачає постійний контроль частоти серцевих скорочень, артеріального тиску за допомогою інвазивного методу вимірювання, парціального тиску кисню (p_{aO_2}) і вуглекислого газу (p_{aCO_2}) в артеріальній крові, пре- та постдуктальної сатурації кисню (SpO_2). Слід проводити нейросонографічне обстеження у стані спокою дитини, а також моніторинг регіональної мозкової оксигенації за допомогою методу парайнфрачервоної спектроскопії (near infrared spectroscopy, NIRS) [15,37,38].

Аналгезія та седация. Контроль, попередження та лікування болю необхідно розпочинати одразу після встановлення венозного доступу. При цьому седацию та її контроль проводити за допомогою валідних шкал знеболювання та седации, таких як COMFORT behavior score (*ступінь рекомендації = D*). Для запобігання стресу слід застосовувати технологію допоміжного догляду (забезпечення положення «кокон» і сповивання, усунення занадто сильного шуму, світла та ноцицептивної стимуляції тощо) [37,38].

Хоча немає чітких доказів у немовлят із ВДК, застосування нервово-м'язових блокативів пов'язане з побічними ефектами, такими як гіпоксемія, тому їх слід уникати (*ступінь рекомендації = D*) [37].

У 2019 р. група дослідників з Congenital Diaphragmatic Hernia Focus Group (США) навела результати ретроспективного аналізу щодо практики седации та аналгезії немовлят із ВДК, які отримували лікування у 19 центрах третинного рівня. Найчастіше застосовували опіоїдні анальгетики (морфін, фентаніл, метадон), бензодіазепіни (мідазолам, лоразепам), а також дексмететомідин, клонідин та ацетаминофен. Причому одночасне вживання опіоїдів (1062/1063, 99,9%) і бензодіазепінів (825/1063, 77,6%) тривалістю ≥ 5 діб пов'язувалося з вищим рівнем смертності (26,2% проти 9,5%; $p < 0,0001$) та довшою тривалістю перебування в стаціонарі (58,5 проти 27 діб; $p < 0,0001$) [40].

К. Kulkarni та співавт. (2018) повідомили про клінічний випадок успішного лікування новонародженого з ВДК у віці двох діб, анестезіологічне забезпечення якого проведене із застосуванням загальної анестезії в поєднанні з епідуральною анестезією [20].

Стабілізація гемодинаміки та інші методи підтримки. Новонародженим із ВДК слід проводити ретельний контроль артеріального тиску, оскільки може знадобитися більший об'єм рідинного навантаження або призначення вазоактивних препаратів, враховуючи потенційно несприятливий гемодинамічний ефект седативних препаратів, зокрема мідазоламу [15,39].

Для стабілізації гемодинаміки Європейський консорціум з ВДК (2015) рекомендує [37]:

- якщо ознаки гіперперфузії і/або гіпотонії виникають та асоціюються з предуктальною $SpO_2 < 80\%$, необхідно провести ехокардіографічну оцінку (*ступінь рекомендації = D*);
- при гіповолемії потрібно провести рідинну терапію (10–20 мл/кг NaCl 0,9% або лактату Рінгера) до 2 разів протягом перших 2 годин із наступним введенням інотропних і/або вазопресорних препаратів (*ступінь рекомендації = D*);
- якщо частота серцевих скорочень у межах норми, діурез $> 1,0$ мл/кг/год, концентрація лактату становить < 3 ммоль/л і немає інших симптомів поганої перфузії тканин, то інотропи або вазопресори призначати не слід;
- гідрокортизон можна застосовувати для лікування гіпотонії, якщо попередня терапія не дала ефекту;
- діуретики слід призначати в разі збереження позитивного балансу рідини для

досягнення діурезу >1 мл/кг/год (*ступінь рекомендації = D*).

Функція правого та лівого шлуночка порушена в перехідний період у немовлят із ВДК. Саме рання систолічна дисфункція лівого шлуночка корелює з пренатальними та постнатальними маркерами ступеня тяжкості захворювання і може бути важливою терапевтичною мішенню. Це підтверджує важливість регулярної оцінки серцевої функції в дітей з ВДК і проведення досліджень щодо цілеспрямованої серцево-судинної терапії [33]. Особливу цікавість викликав клінічний випадок застосування вазопресину в комплексі передопераційної стабілізації стану пацієнта неонатального віку з ВДК для лікування ЛГ та рефрактерної системної гіпотензії (A. Malikiwi та співавт., 2017). Цей препарат володіє подвійною дією: вазодилатуючою (на судини малого кола кровообігу) та вазоконстрикторною (на системний кровообіг). Застосування цього препарату асоційоване з поліпшенням серцевого викиду, артеріального тиску, оксигенації, а також відлучення від дотації інгаляційного оксиду азоту (inhaled nitric oxide, iNO) [30].

Передопераційно пацієнти повинні отримувати тільки парентеральне харчування (*ступінь рекомендації = D*) [37]. У постопераційному періоді важливою є рання підтримка харчування, у тому числі додаткового парентерального харчування із забезпеченням ≥ 125 ккал/кг/добу і $\geq 2,3$ г/кг/добу білка (перевищує норми споживання для здорових немовлят), що позитивно впливає на ріст, потенційно сприяє адекватному неврологічному розвитку [3].

Особливості вентиляційної підтримки новонароджених із ВДК. Сучасними рекомендаціями щодо вентиляційної підтримки дітей з ВДК є [15,37]:

- оптимальною початковою стратегією вентиляції є штучна вентиляція легень (conventional mechanical ventilation, CMV) із керуванням вдиху за тиском (pressure-controlled ventilation, PCV) (*ступінь рекомендації = C*);
- у перші 2 години після народження рівень предуктальної SpO₂ може становити лише 70% за умови її повільного зростання, задовільної органної перфузії при рН $>7,2$ та достатньо ефективної вентиляції, яка дає змогу підтримувати рівень PaCO₂ <65 мм рт. ст. (8,6 кПа);
- у подальшому необхідно адаптувати параметри вентиляції для досягнення предук-

тальної SpO₂ 80–95% та постдуктальної SpO₂ $>70\%$ (*ступінь рекомендації = D*);

- після стабілізації слід зменшити концентрацію кисню, якщо предуктальна SpO₂ $>95\%$ (*ступінь рекомендації = D*);
- потрібно досягнути цільових показників PaCO₂ 50–70 мм рт. ст. (6,9–9,3 кПа) (*ступінь рекомендації = D*);
- початкові параметри штучної вентиляції легень: позитивний тиск на вдосі (positive inspiration pressure, PIP) <25 см H₂O, позитивний тиск на видосі (positive end expiratory pressure, PEEP) 3–5 см H₂O, частота 40–60/хв (*ступінь рекомендації = D*);
- у разі необхідності застосування PIP >28 см H₂O для досягнення PaCO₂ у межах цільового діапазону, слід розглянути інші методи лікування, такі як високочастотна осциляторна вентиляція (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) та ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*);
- для оцінки початкового стану пацієнта потрібно провести рентгенографію грудної клітки якнайшвидше.

Відповідно до рекомендацій канадської спільноти з ВДК (The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative), слід застосовувати HFOV або високочастотну струменеву вентиляцію (high-frequency jet ventilation, HFJV) у пацієнтів, які потребують PIP >25 см H₂O у разі традиційної вентиляційної підтримки [38]. Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо показів для призначення HFOV дітям із ВДК, є ретроспективні повідомлення про ефективне зниження PaCO₂ і збільшення виживання пацієнтів за відсутності статистично значущих відмінностей у комбінованому результаті смертності або бронхолегеневої дисплазії між режимами вентиляції CMV і HFOV [9;36]. У 2021 р. опубліковані результати дослідження Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group за участю 328 новонароджених із ВДК, які отримували лікування у 15 центрах Японії. Дослідники встановили відсутність статистично значущої різниці між групами CMV і HFOV щодо рівня смертності пацієнтів та формування бронхолегеневої дисплазії. Ці факти визначають необхідність продовження вивчення ролі HFOV у лікуванні новонароджених із ВДК [12].

R. Amin та M.J. Arca (2019) навели власний досвід застосування сучасного типу вентиляційної підтримки noninvasive neurally adjusted ventilator assist (NIV-NAVA) у 7 немовлят із

ВДК після екстубації та засвідчили його ефективність як допоміжного засобу під час відлучення немовлят від інвазивної штучної вентиляції після оперативного втручання [1].

Менеджмент ЛГ у новонароджених із ВДК.

Одним з основних патогенетичних механізмів при ВДК, який спричиняє тяжкість стану, дихальної і серцевої недостатності та, відповідно, складність і тривалість лікування, є ЛГ. Ехокардіографічні критерії ЛГ включають знижену скоротливу здатність правого шлуночка, збільшення камер серця, правобічної регургітації над пульмональним і трикуспідальним клапаном, наявність шунтування на рівні відкритої артеріальної протоки, а також гіпоплазії лівого шлуночка [15]. Відповідно до міжнародних рекомендацій, слід провести ехокардіографію в перші 24 години після народження для виключення структурних аномалій серця (*ступінь рекомендації = D*). 2D-ехокардіографія дасть змогу оцінити функцію правих відділів серця та визначити ступінь ЛГ (менше чи більше, ніж 2/3 системного артеріального тиску), а у вкрай тяжких випадках ЛГ слід оцінити функцію правого шлуночка і/або перевантаження правого шлуночка, що може призвести до дисфункції лівого шлуночка. При цьому середній артеріальний тиск потрібно підтримувати відповідно до норм гестаційного віку дитини (*ступінь рекомендації = D*) [37].

Якщо є дані про позалегеновий шунт справа-наліво, індекс оксигенації >20 і/або різниця пре- та постдуктальної $SpO_2 >10\%$, необхідно розглянути питання щодо введення iNO протягом принаймні 1 години у дозі 10–20 ppm (*ступінь рекомендації = D*). Очікувані позитивні ефекти: зменшення на 10–20% різниці у пре- і постдуктальній SpO_2 , або підвищення PaO_2 на 10–20%, або поліпшення гемодинамічних параметрів, що означають збільшення на 10% середнього артеріального тиску, або зниження рівня лактату (*ступінь рекомендації = D*). За відсутності ефекту iNO слід припинити [37].

Ефективність застосування iNO у субпопуляції пацієнтів із ВДК і ЛГ, але за умов нормальної систолічної функції лівого шлуночка, наведена К.М. Lawgense та співавт. (2020), зокрема, поліпшення рівня PaO_2 , альвеолярно-артеріального градієнту та зменшення частоти показів для проведення ЕСМО [25]. Подібні результати представлені німецькими дослідниками у 2019 р.: за умови застосування iNO у дітей з ВДК зменшується потреби в підтримці ЕСМО ($p=0,0054$), подовжується час до ініцію-

вання ЕСМО ($p=0,005$) та скорочується рівень смертності ($p=0,0396$). Автори дійшли висновку, що, незважаючи на те, що терапія iNO не змогла довести суттєвих сприятливих ефектів для тих, хто не відповів, його застосування все ще слід вважати важливим методом лікування в перехідний період хворих немовлят із ВДК. Слід просувати більш критичний підхід до застосування iNO, продовжувати подальші великі багатоцентрові дослідження щодо альтернатив лікування ВДК із ЛГ [16].

Введення внутрішньовенної форми силденафілу слід розглядати при ВДК із вираженою ЛГ (*ступінь рекомендації = D*) [37]. Ряд сучасних досліджень підтверджують ефективність цього методу лікування, включаючи результати, наведені F. Kirfmueller та співавт. (2018). Автори визначили критерії для призначення силденафілу дітям із ВДК, а саме, індекс оксигенації >15 , тиск у легеневій артерії $>2/3$ системного тиску, або різниця в пре- і постдуктальній $SpO_2 \geq 8\%$. Доза препарату становила 1,6 мг/кг/добу, початок – у перші 24 годин життя [18]. У 2018 р. розпочато відкрите багатоцентрове міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження в Європі, Канаді та Австралії, до якого заплановано залучити 330 новонароджених із ВДК і ЛГ. Пацієнтів рандомізують на внутрішньовенне введення силденафілу або введення iNO. Силденафіл вводять у навантажувальній дозі 0,4 мг/кг за 3 години з подальшою безперервною інфузією 1,6 мг/кг/добу, iNO дозують при 20 ppm. Первинним результатом є відсутність ЛГ на 14-ту добу без легеневої судинорозширювальної терапії і/або відсутність смерті протягом перших 28 днів життя. Заходи вторинного результату включають клінічні та ехокардіографічні маркери ЛГ на першому році життя. Автори припускають, що силденафіл дає зниження первинного результату на 25% на 14-ту добу [5].

У разі надсистемного тиску в легеневій артерії та наявності шунта справа-наліво через овальне вікно, слід розглянути питання внутрішньовенного введення простагландину E₁ (PG E₁) (*ступінь рекомендації = D*) [37]. К.М. Lawgense та співавт. (2019) показали, що за умови призначення новонародженим дітям із ВДК і ЛГ цього препарату суттєво поліпшуються ехокардіографічні показники, які свідчать про успішне розвантаження правого шлуночка [24]. Подібні результати наведені командою дослідників із Center for Rare Disease

«Congenital Diaphragmatic Hernia» (Франція), які засвідчили зменшення потреби пацієнтів у FiO₂ та зменшення максимальної швидкості кровотоку над артеріальною протокою, що свідчить про її повторне відкриття на тлі введення PG E₁ [26].

Екстракорпоральна мембранна оксигенація розглядається у комплексі лікування майже всіх дітей, у яких немає достатньої ефективності від традиційної медикаментозної терапії (максимальної вентиляційної підтримки, інотропної підтримки, дотації iNO). На цей момент кінцеві результати масштабних рандомізованих контрольованих досліджень, які б показали ефективність ЕСМО у дітей з ВДК, не чисельні. Як правило, вони демонструють поліпшення показників виживання новонароджених без оцінки довгострокових результатів. Оптимальні терміни початку терапії також не визначені, але перевага надається максимально ранньому терміну за наявності показів та за умов професійного періопераційного ведення хворих. ЕСМО вважається засобом підтримки пацієнта до тих пір, поки не зникне реактивний компонент ЛГ, що може зайняти кілька тижнів. Критеріями відміни є внутрішньошлуночкові крововиливи, виникнення яких пов'язане з необхідністю застосування постійної антикоагуляції з гепарином, а також погіршення клінічного статусу, незважаючи на оптимальну терапію [15,31,35].

Критерії для ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*) [37]:

- неможливість підтримувати предуктальну SpO₂>85% або постдуктальну SpO₂>70%;
- підвищення PaCO₂ і респіраторний ацидоз із рН<7,15, незважаючи на оптимізацію параметрів штучної вентиляції легень;
- необхідність застосування PIP>28 см H₂O або середній тиск у дихальних шляхах (MAP) >17 см H₂O для досягнення SpO₂>85%;
- недостатня оксигенація тканин при метаболічному ацидозі та рівні лактату ≥5 ммоль/л і рН<7,15;
- системна гіпотензія, стійка до рідинного навантаження та інотропної терапії, в результаті якої діурез становить <0,5 мл/кг/годину принаймні 12–24 годин;
- індекс оксигенації ≥40 принаймні 3 години.

V.H.S. Kumar та співавт. (2018) виявили позитивні ефекти комплексного використання

вазодилатуючих технік — iNO та мілринону в новонароджених із ВДК, яким проводили сеанс ЕСМО [21]. У 2017 р. розпочато рандомізоване пілотне дослідження щодо вивчення ефективності застосування мілринону в новонароджених із ВДК, кінцевою точкою якого є визначення його впливу на стан оксигенації у віці 36 тижнів постменструального віку дітей [22].

У цьому літературному огляді автори не розглядають питання особливостей хірургічного ведення пацієнтів із ВДК, але акцентують увагу на певних моментах, визначених міжнародними рекомендаціями [37]:

- хірургічне відновлення діафрагмального дефекту слід проводити після клінічної стабілізації дитини, критеріями якої є (*ступінь рекомендації = D*):
 - середній артеріальний тиск відповідно до терміну гестації;
 - рівень предуктальної SpO₂ 85–95% при концентрації кисню <50%;
 - рівень лактату <3 ммоль/л;
 - діурез >1 мл/кг/годину;
- не рекомендовано рутинно розміщувати дренаж у грудній порожнині післяопераційно (*ступінь рекомендації = D*);
- хірургічне відновлення можна проводити, якщо пацієнт знаходиться на ЕСМО (*ступінь рекомендації = D*).

Висновки

ВДК — комплексне захворювання, яке характеризується не лише наявністю анатомічного дефекту діафрагми, але й здебільшого супроводжується розвитком дихальної й серцево-судинної недостатності, асоційованих із ЛГ.

У світі зберігається високий рівень смертності дітей з цією патологією та захворюваності серед тих, хто вижив. Якісна пренатальна діагностика дає змогу виявити немовлят із тяжкою ВДК та сприяє мобілізації людських й матеріальних ресурсів для оптимального менеджменту на третинному рівні надання медичної допомоги.

Оптимальне лікування новонароджених протягом передопераційного періоду зосереджене на м'якій вентиляції, уникненні токсичності кисню, баро/волютравми гіпопластичної легені, серцевої підтримки та лікування ЛГ.

Ехокардіографія є критично важливою для визначення тяжкості ЛГ і функції міокарда, дає змогу цілеспрямовано визначати системні методи лікування, що оптимізують гемодинамічну функцію або зменшують легеневи́й судинний опір.

У пацієнтів із ЛГ патогенетично обумовленим є використання легеневої вазодилаторної терапії, у тому числі iNO, а також ЕСМО, а хірургічну корекцію слід відкласти до стабілізації стану пацієнтів.

Тривале катамнестичне спостереження є надзвичайно важливим, особливо в когортах високого ризику, за участю міждисциплінарної команди лікарів первинної медичної допомоги, неонатологів, педіатрів, дитячих хірургів та інших суміжних спеціалістів.

Джерела фінансування: самофінансування.
Вдячність. Керівництву та колективу бібліотеки Буковинського державного медичного університету за можливість безкоштовного доступу до повнотекстових літературних джерел у міжнародних пошукових системах Scopus, Web of Science, Springer, Elsevier, Wiley Online Library, Medline тощо.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Amin R, Arca MJ. (2019). Feasibility of Non-invasive Neurally Adjusted Ventilator Assist after congenital diaphragmatic hernia repair. *Journal of Pediatric Surgery*. 54 (3): 434–438. doi: org/10.1016/j.jpedsurg.2018.05.011.
- Bathgate JR, Radler DR, Zelig R, Lagoski M, Murthy K. (2020). Nutrition interventions associated with favorable growth in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Nutr Clin Pract*. doi: 10.1002/ncp.10547.
- Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. (2017). Congenital Diaphragmatic hernia — a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 3: 6. doi: org/10.1186/s40748-017-0045-1.
- Chatterjee D, Richard J, Gien J. (2020). Update on congenital diaphragmatic hernia. *Anesthesia & Analgesia*. 131 (3): 808–821. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324.
- Cochius-den Otter S, Schaible T, Greenough A, Greenough A, van Heijst A, Patel N et al. (2019). The CoDiNOS trial protocol: an international randomised controlled trial of intravenous sildenafil versus inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *BMJ Open*. 9: e032122. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032122.
- Cogo PE, Simonato M, Danhaive O, Verlatto G, Cobellis G, Savignoni F, Peca D, Baritussio A, Carnielli VP. (2013). Impaired surfactant protein B synthesis in infants with congenital diaphragmatic hernia. *European Respiratory Journal*. 41 (3): 677–682. doi: 10.1183/09031936.00032212.
- Cordier A-G, Francesca M. Russo, Jan Deprest, Alexandra Benachi. (2020). Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia, *Seminars in Perinatology*. 44 (1): 51163. ISSN 0146-0005. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.002.
- Cornette L, Mulder A, Debeer A, Malfilatre G, Rigo V, Cools F, Danhaive O. (2021). Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists. *Eur J Pediatr*. 180: 885–892. doi: 10.1007/s00431-020-03806-1.
- Derraugh G, Levesque M, Schantz D, Sessa M, Minski J, Baier J et al. (2020). High-frequency vs. conventional ventilation at the time of CDH repair is not associated with higher mortality and oxygen dependency: a retrospective cohort study. *Pediatr Surg Int*. 36: 1275–1280. doi: 10.1007/s00383-020-04740-x.
- Dumpa V, Chandrasekharan P. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556076/>.
- Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, Gebb J, Serletti B, Chaudhary A, Weinberg DD, Napolitano N, Fraga MV, Ratcliffe SJ. (2020). Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 105: 322–326. doi: 10.1136/archdischild-2019-317477.
- Fuyuki M, Usui N, Taguchi T et al. (2021). Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *J Perinatol*. 41: 814–823. doi: 10.1038/s41372-020-00833-6.
- Gorbatyuk OM, Makedonsky IA, Kurilo HV. (2019). Modern strategies of the diagnostics, surgical correction and prevention of congenital anomalies in newborns. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 4 (34): 88–97. [Горбатьук ОМ, Македонський ІО, Курило ГВ. (2019). Сучасні стратегії діагностики, хірургічної корекції та профілактики вроджених вад розвитку у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 4 (34): 88–97].doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.10.
- Harbour R, Miller J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ*. 323: 334–336.
- Hedrick HL, Adzick NS. (2020). Congenital diaphragmatic hernia. *UpToDate*. URL: https://www.uptodate.com/contents/congenital-diaphragmatic-hernia-in-the-neonate?topicRef=6800&source=see_link.
- Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto K, Schlee R et al. (2019). iNO therapy in patients with congenital diaphragmatic hernia — discrepancy between widespread use and therapeutic effects. *Klin Padiatr*. 231 (06): 320–325. doi: 10.1055/a-0991-0455.
- Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A et al. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 30 (1): 67–71. doi: 10.1002/uog.4052.
- Kipfmüller F, Schroeder L, Berg C, Heindel K, Bartmann P, Müller A. (2018). Continuous intravenous sildenafil as an early treatment in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Pulmonology*. 53: 452–460. doi: 10.1002/ppul.23935.
- Kirby E, Keijzer R. (2020). Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*. 36: 415–429. doi: 10.1007/s00383-020-04625-z.
- Kulkarni K, Pati S, Mubarizuddin A, Malager A. (2018). Management of congenital diaphragmatic hernia with epidural and general anesthesia. *J Anesth Clin Care*. 5: 30. doi: 10.24966/ACC-8879/100030.
- Kumar VHS, Dadiz R, Koumoundouros J, Guilford S, Lakshminrusimha S. (2018). Response to pulmonary vasodilators in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 34: 735–742. doi: 10.1007/s00383-018-4286-5.

22. Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N et al. (2017). Milrinone in congenital diaphragmatic hernia — a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health, Neonatol and Perinatol.* 3: 15. doi: 10.1186/s40748-017-0066-9.
23. Lan Yu, Rebecca R. Hernan, Julia Wynn, Wendy K Chung. (2020). The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology.* 44 (1): 151169. ISSN 0146-0005. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.008.
24. Lawrence KM, Berger K, Herkert L, Franciscovich C, O'Dea CLH, Waqar LN et al. (2019). Use of prostaglandin E1 to treat pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 54 (1): 55–59. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.039.
25. Lawrence KM, Monos S, Adams S, Herkert L, Peranteau WH, Munson DA et al. (2020). Inhaled nitric oxide is associated with improved oxygenation in a subpopulation of infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *The Journal of Pediatrics.* 219: 167–172. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.052.
26. Le Duc K, Mur S, Sharma D, Aubry E, Recher M, Rakza T, Storme L. (2020). Prostaglandin E1 in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and life-threatening pulmonary hypertension. *Journal of Pediatric Surgery.* 55 (9): 1872–1878. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.008.
27. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Mur S, Storme L. (2017). Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation.* 120: 20–25. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.233.
28. Longoni M, Pober BR, High FA. (2020). Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. Ed. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington: 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/>.
29. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, Lupo PJ, Riehle—Colarusso T, Cho SJ, Aggarwal D, Kirby RS. (2019). National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Research.* 111 (18): 1420–1435. doi: 10.1002/bdr2.1589.
30. Malikiwi A, Ferguson P, Sehgal A. (2017). Vasopressin in perioperative management of congenital diaphragmatic hernia: a case report. *Ann Pediatr Surg.* 13: 47–49 doi: 10.1097/01.XPS.0000489147.17551.89.
31. McHoney M, Hammond P. (2018). Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition.* 103 (2): 178–181. doi: 10.1136/archdischild-2016-311707.
32. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 31 (1): 148–151.
33. Patel N, Massolo AC, Paria A, Stenhouse AJ, Hunter L, Finlay E, Davis CF. (2018). Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of Pediatrics.* 203: 400–407. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.062.
34. Pober BR, Russell MK, Ackerman KG. (2006, Feb 1). Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. Updated 2010 Mar 16. Ed. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington: 1993–2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/external/icon>.
35. Rafat N, Schaible T. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr.* 7: 336. doi: 10.3389/fped.2019.00336.
36. Snoek KG, Capolupo IV, Van Rosmalen J, De Jongste-Van Den Hout L, Vijfhuizen S, Greenough A et al. (2016). Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: A randomized clinical trial (TheVICI-trial). *Ann Surg.* 263 (5): 867–874. doi: 10.1097/SLA.0000000000001533.
37. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D, CDH EURO Consortium. (2016). Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus — 2015 Update. *Neonatology.* 110 (1): 66–74. doi: 10.1159/000444210.
38. The Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative, Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey JAM, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M. (2018). Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 190 (4): 103–112. doi: 10.1503/cmaj.170206.
39. Van den Hout L, Tibboel D, Vijfhuizen S, te Beest H, Hop W, Reiss I, CDH-EURO Consortium. (2011). The VICI-trial: high frequency oscillation versus conventional mechanical ventilation in newborns with congenital diaphragmatic hernia: an international multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 11: 98. doi: 10.1186/1471-2431-11-98.
40. Weems M, Grover T, DiGeronimo R, Gien J, Seabrook R, Keene S, Rintoul N, Brozanski B, Daniel J, Chapman R, Mahmood B, Johnson Y, Guner Y, Hedrick H, Zaniletti I, Murthy K. (2019). Analgesia and sedation medication use in infants with congenital diaphragmatic hernia is associated with adverse outcome. URL: <https://scholarlyexchange.childrensmc.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1088&context=posters>.

Відомості про авторів:

Бабінцева Анастасія Геннадівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>.

Годованець Юлія Дмитрівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Ходзинська Юліана Юрївна — аспірант каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ, лікар-неонатолог КНП «Міська дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4. <http://orcid.org/0000-0002-4137-1073>.

Попелюк Наталя Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2. <http://orcid.org/0000-0002-9034-774X>.

Кошурба Ілля Васильович — медичний директор з неонатології КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», асистент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Буковинська, 4.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.