Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шестак
Евгений Вячеславович

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОГО ТАХИПНОЭ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ И ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

3.1.21. – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор,
академик РАН
Ковтун Ольга Петровна

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ, УПРАВЛЕНИЯ И ИСХОДА ТРАНЗИТРОНОГО ТАХИПНОЭ У НОВОРОЖДЁННЫХ (Обзор литературы) 10
1.1 Современные подходы к определению транзиторного тахипноэ у новорождённых 10
1.2 Современные подходы к определению церебрального повреждения у новорождённых 24
1.3 Способы оценки функции центральной нервной системы 27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 32
2.1 Ретроспективное исследование 32
2.2 Проспективное исследование 37
Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОНОШЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТТН ГБУЗ СО «ЕКПЦ» ЗА 2020 ГОД 51
3.1 Характеристика пациентов, особенности анамнеза и клинического течения заболевания 51
3.2 Сравнение групп пациентов 54
3.3 Моделирование способа прогнозирования течения ТТН на основании ретроспективного исследования 65
3.4 Резюме по результатам ретроспективного исследования 68
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛА CPAP-ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ РОДОВОГО ЗАЛА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМ ТАХИПНОЭ 71
4.1 Протокол CPAP-терапии 71
4.2 Сравнительная характеристика пациентов ретроспективного и проспективного периодов исследования 73
4.3 Анализ результатов проспективного исследования доношенных новорождённых с ТТН 81
4.4 Оценка экономической эффективности протокола CPAP-терапии 84
4.5 Резюме по результатам проспективного исследования эффективности и безопасности протокола CPAP-терапии при транзиторном тахипноэ у новорождённых 86

Глава 5. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМ ТАХИПНОЭ 88

5.1 Анамнестические и клинические факторы риска формирования церебрального повреждения у новорождённых с транзиторным тахипноэ 88

5.2 Анализ показателей мониторинга церебральной оксигенации 90

5.4 Резюме по оценке состояния центральной нервной системы у новорождённых с транзиторным тахипноэ 101

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 104

ВЫВОДЫ 116

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 121

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 125

ВВЕДЕНИЕ

Роды являются сложным физиологическим процессом, завершающимся в большинстве случаев рождением здорового ребенка, адаптированного к новым для него, внеутробным условиям жизни. В этот период происходит серия изменений в кардиореспираторной системе младенца: удаление фетальной жидкости и заполнение альвеол воздухом, становление регулярного дыхания, снижение сосудистого сопротивления в легких и увеличение кровотока по малому кругу кровообращения [89].

Большая часть новорожденных (около 85%) не требуют дополнительной помощи в родовом зале, но в остальных случаях возникают дыхательные нарушения различной степени тяжести [15]. Именно дыхательная недостаточность (ДН) является главной причиной проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения и в первые часы жизни ребенка [45, 65, 72]. Возникает ДН вследствие различных причин: задержки фетальной жидкости в легких, незрелости легких и дыхательного центра, врожденной пневмонии, синдрома утечки воздуха, обструкции дыхательных путей, асфиксии при рождении, врожденных пороков развития и др. [72]. Вместе с тем, в доношенном и позднем недоношенном сроках в 43 % всех случаев дыхательных нарушений в основе лежит транзиторное тахипноэ новорождённых (ТТН) [111]. Это заболевание, которое характеризуется замедленной резорбцией фетальной жидкости в легких, проявляется развитием неспецифической клинической картины дыхательных нарушений [78, 167, 207], что, как правило, затрудняет его своевременную диагностику. Чаще всего, ТТН имеет лёгкое течение с купированием симптомов от нескольких часов до трёх суток [78, 215], однако, при отсроченной или неэффективной терапии высока вероятность быстрого прогрессирования ДН и необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) [26, 44, 51, 65, 204, 207, 214].

Серьёзным осложнением респираторных патологий, в том числе и ТТН у новорождённых поздних гестационных сроков, является развитие персистирующей лёгочной гипертензии (ПЛГ) [113, 120], что в свою очередь

может привести к проведению искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) агрессивными параметрами [126], потребности экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО) [113, 126, 174]. В настоящее время для лечения ТТН применяются различные методы неинвазивной респираторной поддержки [27, 48, 93, 130, 131, 150, 154, 174], медикаментозной терапии адреналином [99], дофамином [31, 61], глюкокортикостероидами [98], диуретиками [109], β-2 агонистами [100, 178], а также регистрируется тактика ограничения инфузионной терапии [80]. Необходимо добавить, что поиск методов эффективного и безопасного лечения ТТН продолжается.

Важной проблемой для врачебного сообщества остаётся отсутствие протоколов и национальных клинических рекомендаций по данной нозологии, что значительно затрудняет оценку состояния пациентов с ТТН, определение показаний к выбору режима и длительности терапии, а также маршрутизацию детей из родового зала в физиологическое неонатальное отделение или ОРИТН.

Ещё одним вектором внимания при изучении ТТН является оценка влияния дыхательных расстройств и эпизодов гипоксии на состояние центральной нервной системы (ЦНС) новорождённого ребёнка с развитием церебрального повреждения. Однако исследования в этой области единичны и фрагментарны [157, 208].

Таким образом, разработка диагностических и прогностических возможностей определения тяжести течения ТТН, обоснование эффективного метода лечения заболевания на ранних этапах его развития, а также оценка возможного влияния ТТН на оксигенацию мозга и формирование церебральной ишемии, всё это послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Обосновать клинические особенности течения, тяжести и прогноза ТТН у доношенных новорождённых, разработать методы эффективной респираторной терапии заболевания.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинической картины и течения ТТН у доношенных новорождённых.
2. Разработать способ прогнозирования ТТН с оценкой тяжести и обосновать эффективный метод ранней респираторной терапии доношенных пациентов на этапе родового зала.
3. Оценить состояние ЦНС при ТТН с помощью мониторинга церебральной оксигенации (ЦО) и содержания нейротрофических маркеров.
4. Определить значимые факторы, позволяющие прогнозировать развитие церебрального повреждения у пациентов с ТТН для формирования группы риска.

Научная новизна

В результате проведённого исследования установлена связь ТТН с развитием церебрального повреждения. Наличие нарушений ЦНС подтверждены не только клиническими данными и ультразвуковым исследованием головного мозга, а также дополнительными методами исследования: мониторингом ЦО с помощью близкой к инфракрасной спектроскопии (Near-infrared spectroscopy, NIRS) и анализом нейротрофических факторов в сыворотке крови больного. В отличие от здоровых новорождённых пациенты с ТТН в первые сутки жизни имели более низкий начальный уровень ЦО с задержкой на 45 мин темпа увеличения показателей до границ плато. При этом, фактор роста нервов бета (Beta-nerve growth factor, NGF-b) у пациентов с ТТН имел достоверно более низкий уровень через 6-12 ч после рождения, но к 5-10 суткам жизни достигал показателей здоровых детей.

Определены критерии тяжёлого течения ТТН у доношенных детей – оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин, а также оценка по шкале Downes, позволяющие высокой точностью – 80,9%, чувствительностью – 82,5%, и специфичностью – 80,3% прогнозировать вероятность госпитализации пациента в ОРИТН или физиологическое неонатальное отделение.

Практическая значимость

Разработан метод CPAP-терапии (continuous positive airway pressure - постоянное положительное давление в дыхательных путях) доношенных детей с ТТН на этапе родового зала, в основе которого лежит определение показаний к началу респираторной поддержки при оценке ДН по шкале Downes ≥ 3 баллов, с мониторингом через 20, 40 и 60 мин и выбором стратегии терапии и маршрутизации. Данный метод доказал свою высокую эффективность и безопасность, что способствовало значительному снижению продолжительности госпитализации, частоты перевода в ОРИТН, количества инвазивных манипуляций, риска развития церебральных осложнений, а также уменьшению финансовых затрат на лечение данной группы пациентов.

Выделены анамнестические и клинические факторы, позволяющие сформировать группу риска по развитию церебральной ишемии у доношенных новорождённых с ТТН.

Положения, выносимые на защиту

1. Транзиторное тахипноэ у доношенных новорождённых сопровождается высокой частотой регистрации в условиях перинатального центра и вносит существенный вклад в работу интенсивных неонатальных отделений, с точки зрения частоты проведения респираторной терапии, продолжительности госпитализации и объёма инвазивных манипуляций.

2. Разработанный метод CPAP-терапии ТТН в родовом зале для доношенных новорождённых способствует уменьшению тяжести заболевания, сроков госпитализации, частоты церебрального повреждения, а также сокращает финансовые затраты на лечение.

3. Дыхательные нарушения при ТТН у доношенных детей ассоциированы с развитием церебральной ишемии, а также функциональными и биохимическими отклонениями в ЦНС характеризующимися снижением уровня ЦО и замедленным достижением целевых значений, а также уменьшением показателя фактора роста нервов бета (NGF-b) в отличие от здоровых новорождённых.

Апробация работы

Диссертант выступал докладчиком, в том числе по основным положениям диссертации на IV Международном научно-образовательном форуме «Ана мен бала» (онлайн, Казахстан, Астана, 21.05.2021), региональной образовательной Школе Российского общества акушеров-гинекологов "Перинатальная медицина" с курсом неонатологии при поддержке Департамента здравоохранения Томской области (онлайн, Томск, 21.05.2021), XV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 04-07.09.2021), Научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины» (онлайн, Москва, 25.09.2021), XVI Ежегодном Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины (онлайн, Москва, 05-06.10.2021), XIV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (онлайн, Москва, 17–19.11.2021), XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (очно, Сочи, 04-07.09.2021), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (очно, Москва, 28-30.09.2022).

Опубликовано 16 печатных работ, в том числе 12 по теме диссертации, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и 2 индексируемых в базе данных Scopus. Оформлен один патент на изобретение, а также получена приоритетная справка на второй патент.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад диссертанта в проведенное исследование отразился в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, наборе участников исследования, проведении исследования CPAP-терапии и церебральной оксигенации на этапе родового зала и операционной, сборе образцов крови на исследование нейротрофических факторов, интерпретации и

статистической обработке полученных данных, а также внедрении полученных результатов исследования в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов педиатрических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». Основные положения включены в циклы усовершенствования для неонатологов и педиатров, тематику занятий по неонатологии и педиатрии для студентов и ординаторов на кафедрах поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ, УПРАВЛЕНИЯ И ИСХОДА ТРАНЗИТРОНОГО ТАХИПНОЭ У НОВОРОЖДЁННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные подходы к определению транзиторного тахипноэ у новорождённых

Эпидемиология. ТТН является причиной развития дыхательной недостаточности в 43% при сравнении с такими патологиями, как дефицит сурфактанта, врождённая инфекция и асфиксия при рождении [111]. Заболевание характерно для поздних недоношенных и доношенных детей, при этом, отмечается тенденция к увеличению риска развития ТТН при снижении гестационного возраста (ГВ). По данным исследований частота у доношенных новорождённых колеблется от 0,2–0,6% [111, 176], 5% — среди новорожденных в ГВ 35–36 недель и до 10% — в возрасте 33–34 недель гестации [105, 153, 207].

Вместе с тем отмечено, что риск ТТН ассоциирован не только с поздними недоношенными детьми, но и с ранними доношенными в гестационном возрасте 37^0–38^6 недель, по сравнению с полностью доношенными (39^0–40^6 недель) и поздними доношенными (41^0–41^6 недель) новорожденными [189, 190]. Известно, отдельные факторы могут значимо влиять на рост заболеваемости. Исследования показывают рост частоты ТТН до 13% у поздних доношенных и полностью доношенных новорожденных, рожденных путем кесарева сечения [23, 118, 172].

Патогенез. Примерно на 6-й нед внутриутробной жизни эпителий легких плода начинает секретировать фетальную жидкость со скоростью 1,5–2 мл/кг/ч, которая увеличивается до 5 мл/кг/ч к концу беременности и достигает объема 25–30 мл/кг к моменту рождения, что примерно равно функциональной остаточной ёмкости легких новорожденного [66, 89]. Фетальная жидкость необходима для нормального роста и развития легких и регуляции объема околоплодных вод [107]. За несколько дней до начала физиологических вагинальных родов продукция жидкости снижается [124].

С началом родовой деятельности материнские гормоны, такие как адреналин и глюкокортикоиды, проникают через плаценту и активируют у плода чувствительные к амилориду эпителиальные натриевые каналы (ENaC), которые запускают процесс резорбции фетальной жидкости [89]. ENaC — специфический белок, находящийся в апикальной части эпителиальных клеток почек, кишечника и легких, который регулирует транспорт ионов Na^+ и K^+ [89]. Процесс очищения легких от фетальной жидкости начинается с пассивной диффузии натрия через ENaC, расположенных на поверхности альвеоцитов 2-го типа. Вслед за натрием по градиенту осмотического давления альвеолы покидает вода, попадая сначала в интерстициальную ткань и далее в кровеносные и лимфатические сосуды [35, 121, 210]. Активации ENaC также способствуют выброс эндогенного адреналина и повышение напряжения кислорода в тканях после рождения [66]. Большая часть фетальной жидкости должна покинуть легкие ребенка в течение 2–6 ч после рождения [66, 152]. В экспериментальных животных моделях блокирование ENaC приводило к тотальной задержке фетальной жидкости в легких, развитию прогрессирующего респираторного дистресса и смерти [63].

Наряду с активацией ENaC решающее значение в клиренсе фетальной жидкости играет аэрация легких [101]. Рентгеноконтрастные исследования спонтанно дышащих кроликов показали, что первичное заполнение легких воздухом происходит в фазу вдоха, без возврата жидкости в альвеолы между вдохами [70, 89]. Другие работы выявили, что растяжение альвеол активизирует ENaC, а положительное давление в дыхательных путях не только препятствует коллапсу альвеол и удалению фетальной жидкости, но и увеличивает синтез сурфактанта [125].

Также показано, что изначальный избыточный объем фетальной жидкости может препятствовать нормальной аэрации. В процессе развития ТТН фетальная жидкость накапливается в интерстиции легких и поступает обратно в дыхательные пути [70, 89]. Повышение давления в грудной клетке ребенка при прохождении его по родовым путям вносит минимальный вклад в процесс

очищения легких от жидкости, хотя в течение длительного времени именно ему придавали особое значение [104].

Некоторые исследователи предполагают, что сниженная функция сурфактанта у доношенных новорожденных, рожденных путем планового кесарева сечения, также может быть причиной развития ТТН [195]. Значимую роль в патогенезе ТТН может играть оксид азота (NO), который влияет на тонус сосудов и регуляцию пульмонарного кровотока [144]. В последние годы изучается связь сосудистых заболеваний и асимметричного диметиларгинина (АДМА), который является структурным аналогом L-аргинина и функционально ингибирует синтез NO [96]. Недостаток NO в эндотелии, в свою очередь, приводит к вазоспазму [96, 144]. Как показывает исследование Isik D.U. et al. [96], у детей с ТТН отмечается повышенная концентрация АДМА, ассоциированная со спазмом легочных сосудов, ведущей к замедлению выведения фетальной жидкости из легких, что может стать причиной дыхательных нарушений. В эксперименте Cummings J.J. [56] инстилляция NO в дыхательные пути внутриутробным ягнятам приводила к снижению у них продукции фетальной жидкости.

Также, обнаружена связь между уровнями гормонов щитовидной железы и ТТН у поздних недоношенных и доношенных детей. В одном из исследований, проводился забор крови у детей не менее чем через 48 часов после рождения. По сравнению с детьми контрольной группы у доношенных новорожденных с ТТН уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был значительно выше, тогда как у поздних недоношенных и доношенных новорожденных с ТТН уровень тироксина (Т4) был значительно ниже, но для понимания роли гормонов щитовидной железы в патогенезе, диагностике и возможном прогнозе ТТН требуются дополнительные исследования [171].

Факторы риска. Считается, что риск развития ТТН выше при отсутствии естественного стресса и гормонального выброса в родах, т.е. у детей, рожденных путем кесарева сечения [94, 104]. При сочетании кесарева сечения и отсутствия родовой деятельности риск развития ТТН втрое выше, чем у детей, рожденных

также путем кесарева сечения, но проведенного после начала родовой деятельности (частота соответственно 3,6% и 1,2%), и более чем в 7 раз выше, чем у детей, рожденных через естественные родовые пути (0,5%) [172, 176]. Некоторые исследования показывают ещё более значимый рост ТТН при абдоминальных родах – до 13% [23, 118, 172]. Учитывая имеющиеся данные о связи кесарева сечения с развитием респираторной патологии у новорожденных, в России и США существуют рекомендации по ограничению плановых оперативных родов до 39^0 недель ГВ [16, 22].

В числе материнских факторов с высоким риском развития ТТН ассоциирован сахарный диабет у матери [119], однако нужно учитывать, что кесарево сечение может искажать достоверность статистических данных, являясь кофактором ТТН, так как при беременности, отягощенной диабетом, оно выполняется чаще [67]. Ожирение [123] и бронхиальная астма [137, 122] также выступают известными факторами риска. Исследование Gundogdu Z. et al. [122] показало, что количество беременностей в анамнезе и настоящая многоплодная беременность (3 ребёнка и более) также ассоциированы с увеличением частоты ТТН. Со стороны ребенка факторами риска развития ТТН являются малая или большая масса тела для соответствующего срока гестации [122, 68], а мужской пол — независимый фактор риска вообще респираторной заболеваемости новорожденных и ТТН в частности [173].

Клиническая картина. Клинические проявления ТТН возникают в первые часы жизни. В их числе неспецифические симптомы дыхательной недостаточности: тахипноэ более 60 в минуту, стонущее дыхание, нарушение биомеханики дыхания (участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры: втяжение надключичных ямок, яремной вырезки, межреберий, грудины и гаррисоновой борозды, раздувание крыльев носа), развитие цианоза со снижением сатурации крови [44, 65, 214]. При осмотре может обращать на себя внимание бочкообразная форма грудной клетки новорожденного вследствие гипервентиляции и тахипноэ [44, 65, 214]. Согласно Приказу Минздрава России № 203н от 2017 г. [8] при ТТН врач должен производить оценку тяжести

дыхательной недостаточности новорожденного по шкале Silverman (для недоношенных) [185] или модифицированной шкале Downes (для доношенных) [212]. При легком течении заболевания симптомы обычно проходят самостоятельно от нескольких до трёх суток [78, 215], но около 10% пациентов с ТТН требуют госпитализации в ОРИТН [51]. Некоторые исследования показывают ещё больший процент тяжёлого течения ТТН. Так в работе Kasap B. et al. [207] 49,4% детей с ТТН потребовали респираторной поддержки, в другом исследовании Weintraub AS. et al. [26] из 745 новорождённых с диагностированным ТТН, 336 (45%) пациентам потребовалось проведение CPAP или HFNC-терапии. Более половине (57%) пациентов с ТТН в исследовании Kahvecioğlu D. et al. [204] проведена респираторная поддержка.

Диагностика. Прогрессирование дыхательных нарушений у детей с предположительным ТТН требует проведения дополнительных диагностических мероприятий с целью исключения другой патологии. Самый эффективный и доступный классический инструмент в определении причин респираторного дистресса — рентгенография грудной клетки [112]. Важным является то, что ТТН представляет собой диагноз исключения, и для удобства дифференциальной диагностики причин респираторного дистресса после рождения в иностранной литературе можно встретить акроним TACHYPNEA [167]: **T**TN (ТТН), **A**spiration (аспирация мекониеи или кровью), **C**ongential anomalies (врожденные пороки развития), **HY**aline membrane disease (синдром гиалинавых менбран или дефицит сурфактанта), **PN**eumonia (врожденная пневмония), **E**ffusion (выпот в плевральной полости), **A**ir-leak syndromes (синдром утечки воздуха — пневмоторакс, пневмомедиастинум). Некоторые авторы указывают на необходимость включения в процесс дифференциальной диагностики и первичной цилиарной дискинезии (primary ciliary dyskinesia) [165].

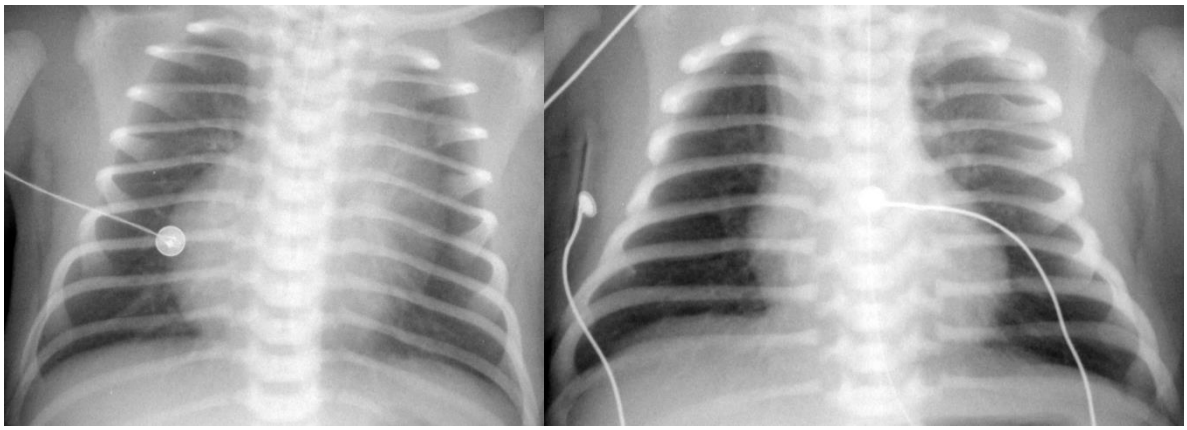
Можно выделить следующие клинические и рентгенологические особенности указанных выше состояний:

– врожденная пневмония — имеет характерные изменения на рентгенограмме (тотальные или очаговые уплотнения легочной ткани,

воздушная бронхограмма) [1];

- синдром аспирации мекониеи или кровью — учитываются данные анамнеза и характерная картина аспирации на рентгенограмме (по типу «снежной бури») [76];
- врожденные пороки развития, в том числе пороки сердечно-сосудистой системы, врожденная диафрагмальная грыжа, кистозно-аденоматозная мальформация легких (осмотр, рентгенографическое исследование грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, лёгких);
- синдром утечки воздуха — наличие по данным рентгенографии свободного газа в грудной клетке, с возможными признаками напряжения и смещения срединных структур [161];
- дефицит сурфактанта (вероятность выше у недоношенных детей, рентгенологическая картина по типу «матового стекла» [73]), хотя в сроке 33–35 нед дифференциальная диагностика между ТТН и респираторным дистресс-синдромом недоношенных затруднена [189];
- асфиксия при рождении — причиной дыхательных нарушений может быть церебральное повреждение [20];
- первичные проявления раннего неонатального сепсиса (в динамике — прогрессирующая дыхательная недостаточность) [203].

Рентгенологические особенности ТТН не ярко выражены (рисунок 1.1). Вместе с тем необходимо отметить такие признаки, как переразвитие легких с уплощением диафрагмы, выпот в междолевых щелях, усиление сосудистого рисунка от корня легких в виде паттерна «солнечные лучи» [46]. Главная особенность течения ТТН — исчезновение клинических и большинства рентгенологических признаков к 48–72 ч жизни [46, 78].



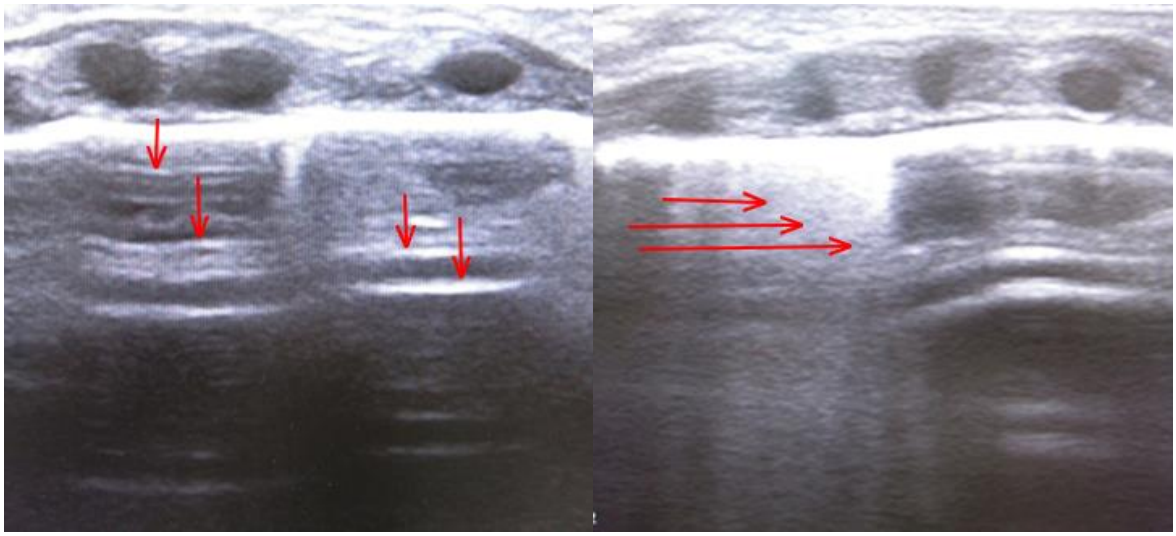
а б

Примечание: - визуализируются следующие рентгенологические признаки ТТН: перераздутие легких с уплощением диафрагмы и усиление прикорневого сосудистого рисунка (а), а также горизонтальное положение рёбер (б)

Рисунок 1.1. Рентгенологическое исследование легких пациентов с ТТН в первые 4 ч после рождения при развитии клинической картины дыхательной недостаточности на фоне респираторной поддержки (CPAP)

Для дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся развитием дыхательной недостаточности у новорожденных, все чаще стали использовать методы УЗИ [58]. Для ТТН характерны следующие УЗИ-признаки: утолщение или нечеткость плевральной линии, частичное или полное исчезновение А-линий (несколько гиперэхогенных горизонтальных линий на равных промежутках от плевральной линии и друг от друга), появление 3-х и более В-линий (вертикальные гиперэхогенные реверберационные артефакты, возникающие от плевральной линии, распространяющиеся до дальнего края экрана без затухания сигнала и двигающиеся синхронно со скольжением легких) в области под датчиком (рисунок 1.2) [52, 116]. Вместе с тем следует отметить, что при использовании технологии УЗИ в диагностике лёгочной патологии имеются существенные ограничения. В частности, анатомическое строение грудной клетки, позволяющие исследовать не более 70% плевральной поверхности, отсутствие специфических признаков (ателектазы и пневмония дают схожую УЗИ-картину), наличие множества артефактов [117, 184]. В связи с этим,

необходимы дальнейшие исследования эффективности и надёжности представленного метода исследования.



а б

Примечание: - у здорового ребенка А-линии (отмечены стрелками) параллельны плевре и визуализируются на одинаковом расстоянии друг от друга. У ребенка с ТТН отмечено полное исчезновение А-линий под датчиком и появление множественных В-линий (отмечены стрелками)

Рисунок 1.2. УЗИ легких здорового новорожденного (а) и пациента с ТТН (б)

Профилактика. Как описано выше, преждевременные роды являются значимым фактором риска развития ТТН. В большом многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании «The Antenatal Late Preterm Steroids Trial (ALPS)» [24] проведена оценка влияния бетаметазона на легочную патологию новорожденных при введении его беременным женщинам с риском преждевременных родов в сроке гестации 34^0–36^6 нед. В группе пациентов, матери которых получили бетаметазон, отмечено снижение риска развития тяжелых легочных осложнений – ТТН, бронхолегочной дисплазии и потребности в применении сурфактантной терапии. Систематический обзор, включивший шесть рандомизированных клинических исследований (РКИ) и анализ 5698 одноплодных беременностей показал, что антенатальное введение стероидов на сроке гестации ≥34 недель снижает неонатальную респираторную

заболеваемость. Однократный курс кортикостероидов может быть рассмотрен для женщин с риском неизбежных поздних преждевременных родов в сроке 34^0 – 36^6 недель беременности, а также для женщин, ожидающих плановое кесарево сечение в сроке беременности ≥37 недель [177].

Стратегии лечения ТТН. В течение длительного времени стандартными методами лечения пациентов с ТТН являлись подача кислорода (O_2) свободным потоком и поддерживающая терапия (сохранение термонейтральности, энтеральное кормление и инфузионная терапия). Современный вектор развития в исследованиях терапии ТТН, определили знания о патологических процессах, происходящих в лёгких больного ребёнка [125, 192].

Неинвазивная респираторная поддержка. Постоянное положительное давление в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) — тип респираторной поддержки с постоянным или вариабельным потоком, создающий постоянное давление в дыхательных путях. CPAP можно обеспечивать несколькими способами: пузырьковый CPAP — создание давления за счет высоты столба жидкости, через которую проходит воздушная смесь; реанимационная Т-система, используемая в условиях родильного зала и при транспортировке новорожденного; генераторы постоянного или вариабельного потока [88, 150]. Согласно Национальному руководству по неонатологии (2019 г.), показанием для проведения CPAP при ТТН является оценка дыхательной недостаточности по шкале Downes > 3 баллов, однако без указания параметров, способов и продолжительности терапии [7].

Безопасность и эффективность CPAP у недоношенных подтверждены результатами кокрейновских обзоров, опубликованных в 2015 и 2016 гг. [87, 193]. В исследовании Osman A.M. et al. [154] было показано, что раннее (в родовом зале) применение CPAP у детей с ТТН с помощью лицевой маски и реанимационной Т-системы снижало продолжительность тахипноэ (9 против 30 часов) и общую продолжительность госпитализации (3,3 против 4,1 суток) в сравнении с O_2 терапией. Потребность в ИВЛ в сравниваемых группах была одинаковой, случаев пневмоторакса не зафиксировано. Согласно данным Celebi

M. et al. [95], эффективным является и профилактическое применение CPAP в течение 20 мин у доношенных и недоношенных детей, рожденных путем кесарева сечения. Такая тактика привела к снижению частоты госпитализаций в отделение реанимации в сравнении с пациентами, получавшими стандартую реанимационную помощь, без увеличения частоты побочных эффектов. Ретроспективное исследование Gizzi C. et al. [51] показало снижение продолжительности госпитализации в ОРИТН и потребности в O_2 в группе CPAP по сравнению с пациентами, получающими O_2 свободным потоком. По данным этого же исследования, использование CPAP в родовом зале позволило сэкономить в среднем около 7000 евро на ребенка за счет снижения продолжительности госпитализации без увеличения частоты случаев синдрома утечки воздуха.

В виде лицевого интерфейса при CPAP терапии могут быть использованы лицевая маска, мононазальная назофарингеальная трубка, назальные маски и биназальные канюли различного строения [27]. Сравнительные исследования показали, что назальная маска и короткие назальные канюли одинаково эффективны для проведения CPAP и неинвазивной назальной вентиляции, при лечении ТТН [48, 93]. Утечка воздуха и снижение давления в ротоглотке, по сравнению с установленным давлением на аппарате CPAP остаётся проблемой, которая заложена в самой сущности метода, и не зависит от избранного интерфейса [50].

Высокопоточная назальная канюля (High-Flow Nasal Cannula, HFNC) позволяет обеспечить подачу кондиционированной воздушной смеси ребенку через носовые канюли со скоростью потока более 2 л/мин. Опубликованы кокрейновские обзоры по применению HFNC у недоношенных детей. В одном из них показано преимущество HFNC перед CPAP после экстубации в связи с меньшим повреждением носа и снижением частоты пневмотораксов [84]. В двух других обзорах низкое качество доказательств не позволило выявить преимущества HFNC в лечении детей с бронхиолитами [85] и с другими респираторными патологиями у детей в возрасте от 4 недель до 16 лет [86].

Особенностью HFNC является вариабельность создаваемого давления в дыхательных путях, которое зависит от подаваемого потока, в отличие от назального CPAP, где давление строго контролируется [151].

Назальная прерывистая вентиляция с положительным давлением (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, NIPPV) включает неинвазивную принудительную и вспомогательную вентиляцию с разными вариантами синхронизации с дыханием пациента. Кокрейновский обзор показал, что у недоношенных NIPPV в сравнении с CPAP более эффективно снижает риск развития ДН и потребности в интубации и ИВЛ (относительный риск (ОР) 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,94) [64]. Обзор исследований применения NIPPV как метода респираторной поддержки недоношенных новорожденных после экстубации в сравнении с CPAP также показал снижение риска неудачной экстубации в группе NIPPV в течение периода от 48 часов до 1 недели (ОР 0,70; 95% ДИ 0,60–0,80) [132].

Назальная высокочастотная вентиляция (Nasal high-frequency ventilation, NHFV) — относительно новый метод респираторной поддержки, основанный на применении колебательной формы волны давления в дыхательных путях с использованием назального интерфейса в виде маски или назальных канюль, аналогичных интерфейсу оборудования CPAP [57, 129]. В нескольких РКИ было показано, что при лечении недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом NHFV в сравнении с CPAP оказывает более выраженное влияние на элиминацию углекислого газа (CO_2) и в большей степени снижает риск интубации без влияния на риск смерти [128, 147, 148].

Систематический обзор Moresco L. et al. [150] включал три исследования (общее количество пациентов — 150) сравнивающих влияние кислорода без создания положительного давления с назальным CPAP, NIPPV или NHFV на течение ТТН. Метаанализ результатов исследований не был выполнен из-за гетерогенности методов и параметров респираторной терапии. В обзор включено одно из упомянутых выше исследований [154]. В другом исследовании при сравнении назального CPAP и NIPPV различий по всем изучаемым исходам не

выявлено [131]. Третье исследование показало сокращение продолжительности тахипноэ в группе NHFV по сравнению с группой назального CPAP, без отличий по потребности в ИВЛ и частоте пневмоторакса [130]. Так как качество исследований было очень низким, по результатам систематического обзора невозможно определить, является ли неинвазивная респираторная поддержка безопасной и эффективной при ТТН.

Ограничение жидкости. Учитывая патогенез ТТН, разумной выглядит тактика ограничения объема инфузионной терапии при данном заболевании. В некоторых исследованиях было показано снижение респираторной зависимости и продолжительности тахипноэ в группах с рестриктивной стратегией инфузионной терапии. Вместе с тем систематический обзор Gupta N. et al. [80] не продемонстрировал убедительных доказательств безопасности и эффективности этой стратегии в терапии ТТН как у доношенных, так и недоношенных детей. Прежде чем вводить в рутинную практику тактику ограничения жидкости, требуется проведение дополнительных исследований.

Медикаментозная терапия. В медикаментозной терапии ТТН существует несколько направлений исследований. Так, на период дифференциальной диагностики между ТТН и врождённой инфекцией возможно назначение эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), так как клиническая картина не сепецифична и схожа в обоих случаях. Крупное ретроспективное когортное исследование показало отсутвие разницы в частоте инфекционных осложнений у доношенных и поздних недоношенных детей с ТТН в отсутвии специфических факторов риска инфекции при назначении эмпирической АБТ и без неё [26]. Также важен комплексный подход к назначению АБТ, а именно оценка комбинации факторов риска, клинических, лабораторных и инструментальных данных, которая может привести к снижению антибактериальной нагрузки без негативного влияния на клинический исход [59].

Дополнительно в терапии ТТН изучают применение диуретиков, дофамина, ингаляции с глюкокортикостероидами, бета-агонистами и адреналином. Метаанализ Kassab M. et al. [109] показал отсутствие разницы по

продолжительности тахипноэ и госпитализации в группе с назначением диуретиков и контрольной группе. Учитывая ограниченные данные и известные побочные эффекты, терапия мочегонными препаратами, в настоящий момент, не может быть рекомендована к рутинному применению. В связи с отсутствием убедительных данных в пользу эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов, терапия ими также не рекомендована в рутинной практике для лечения детей с ТТН. В частности, исследование Vaisbourd Y. et al. [98] не выявлено преимуществ будесонида в сравнении с плацебо в терапии ТТН у поздних недоношенных и доношенных детей. По результатам систематического обзора Moresco L. et al. [178] не получено убедительных данных в пользу эффективности и безопасности β-агониста сальбутамола в терапии ТТН. Однако в последующем исследовании была показана его эффективность по сравнению с плацебо (0,9% NaCl) в снижении продолжительности тахипноэ и длительности госпитализации [69]. В настоящий момент доказана неэффективность ингаляционного прокатерола (ещё одного β-агониста) для лечения ТТН [100]. Учитывая известные данные о роли эндогенного и материнского адреналина в процессе адсорбции фетальной жидкости [66], введение экзогенного адреналина также рассматривается как потенциально перспективная методика лечения. В слепом рандомизированном плацебо-контролируемом пилотном исследовании влияния ингаляционного адреналина на продолжительность ТТН не обнаружило побочных эффектов терапии. Вместе с тем, не подтверждена и ее эффективность [99].

Некоторые исследования показали, что дофамин имеет эффективность в лечении отёка лёгких, являясь агонистом β-адренорецепторов и регулируя активность Na-K-АТФазы в легочном эпителии [31]. Несмотря на это, в последующем исследовании влияние низких доз дофамина на течение ТТН не доказано [61].

Прогнозирование тяжести ТТН. Анализ исследовательских работ на текущее время показал наличие анамнестических, клинических и лабораторных факторов позволяющих прогнозировать тяжесть ТТН. В исследовании Bolat F. et

al. [186] показано, что для диагностики ТТН и прогнозирования его тяжести могут быть использованы следующие индексы: ширина распределения красных клеток или индекс анизоцитоза эритроцитов (RDW) и индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Данные индексы были не только достоверно выше у пациентов с ТТН при рождении (p=0,001) и на 72-м часу жизни (p=0,001), но также коррелировали с количеством дней CPAP, продолжительностью O_2-терапии и продолжительностью госпитализации. В ретроспективном исследовании Ilhan O., Bor M. [92] низкий индекс массы тромбоцитов и более низкое количество тромбоцитов было ассоциировано с большей продолжительностью тахипноэ у больных ТТН. Ещё одним маркером, с помощью которого можно прогнозировать тяжесть течения ТТН может быть модифицированный ишемией альбумин. Так исследование Oztekın O. et al. [115] обнаружило, что его уровень в первые 24 ч жизни выше у детей с ТТН по сравнению с контрольной группой здоровых детей и выше у пациентов, потребовавших CPAP, по сравнению с пациентами, которые ограничились O_2-терапией. Проспективное контролируемое исследование с участием 67 новорожденных с ТТН и 33 контрольных детей в возрасте ≥ 34 недель гестации показало положительную корреляцию уровня N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) в плазме крови и продолжительностью, и тяжестью ТТН [150-201]. Kahvecioğlu D. et al. [204] в своём исследовании показали возможность прогнозирования тяжести течения ТТН (потребности в CPAP или ИВЛ) по некоторым демографическим, клиническим и лабораторным характеристикам. В группе с тяжёлым течением ТТН пациенты имели более низкий ГВ, более высокие баллы по шкале Сильвермана и Ричардсона, ниже индекс отношения парциального давления O_2 в артериальной крови к фракции O_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2/FiO_2). В другом исследовании Bak S.Y. et al. [166] поздние преждевременные роды, более низкий начальный pH пупочной артерии (<7,25) и более низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин были независимо связаны с плохими прогностическими результатами лечения у новорожденных с ТТН. Ozkiraz S. et al. [114] показали положительную

корреляцию между продолжительностью О2-терапии у пациентов с ТТН и уровнями лактата и лактатдегидрогеназы при рождении.

Исходы ТТН. В большинстве случаев купировать симптомы ТТН удается в течение нескольких дней, но долгосрочные последствия перенесенного заболевания до конца не изучены. В качестве осложнений ТТН в литературе описывается синдром утечки воздуха [138], формирование у больных ТТН персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) [113], необходимости проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [97-126]. Не исключается и летальный исход у пациентов с ТТН [113, 126, 174].

Доказана связь перенесенного ТТН при рождении с развитием бронхиальной астмы в детском возрасте [28]. Наблюдательные исследования показывают, что у детей с ТТН в анамнезе отмечается более высокий риск развития таких заболеваний, как острый бронхит, бронхиолит и бронхиальная астма [206, 53]. Популяционное кагорное исследование в Финляндии показало, что перенесённое ТТН связано с повышенным риском госпитализации с инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) (отношение шансов (ОШ): 1,31; 95% ДИ: 1,16–1,48) в течение первого года жизни [205].

1.2 Современные подходы к определению церебрального повреждения у новорождённых

В связи с невозможностью во многих случаях чётко определить причинно-следственную связь между гипоксией, ишемией и неонатальной энцефалопатией, терминология и классификация церебральных повреждений остаётся сложным клиническим вопросом [47, 181]. Стоит определить последовательность возникновения патологий: асфиксии, гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и церебральной ишемии.

Согласно МКБ-10 (Р21.1) [102] средняя и умеренная асфиксия при рождении, характеризуется дыхательными нарушениями в течении первой минуты жизни, частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд/мин,

сниженным мышечным тонусом и оценкой по шкале Апгар 4-7 баллов на 1 минуте после рождения. Асфиксия тяжёлой степени описана, как состояние после рождения, характеризующееся брадикардией, тяжёлыми дыхательными нарушения вплоть до апноэ и оценкой по шкале Апгар 0-3 балла на 1 минуте.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (P91.6 по МКБ-10) развивается в первые часы жизни в результате асфиксии при рождении [20]. Классификация ГИЭ по тяжести проводится в соответствии со шкалой Sarnat H., Sarnat M. (1976) [180] в модификации Stoll B., Kliegman R. (2004) [191].

Термин церебральная ишемия согласно национальным клиническим рекомендациям [20] определяется как состояние, возникающее в результате многих причин, в том числе и респираторного дистресса новорождённого [173-208]. В соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [4], степень церебральной ишемии определяется клинической картиной и характером морфологических изменений вещества головного мозга. Диагноз церебральная ишемия - P91.0 по МКБ-10 выставляется по истечении раннего неонатального периода при наличии данных нейровизуализации.

В иностранной литературе часто используется термин неонатальная энцефалопатия, который объединяет различные по этиологии (ишемические, геморрагические, инфекционные, метаболические, аномалии развития) состояния, характеризующиеся клинической картиной неврологического повреждения и морфологическими изменениями при нейровизуализации [79, 175]. Критерии установки диагноза также различны: от комплексного подхода с анализом клинической картины, неврологического дефицита, газов крови и морфологии поражения головного мозга в динамике [25], до исследований, которые ограничиваются низкой оценкой по шкале Апгар на 5 минуте [136].

Гипоксия ткани, в том числе и головного мозга, может происходить в результате недостаточного притока крови (ишемии), вентиляционных проблем и недостаточности кислорода, а также нарушения транспортной функции крови

[157]. Гипоксия – ишемия вызывает недостаточность энергии и снижение митохондриальной функции. На фоне этого происходит деполяризация клеточных мембран и отёк головного мозга [209] с каскадом патологических реакций: оксидативный стресс с образованием активных форм кислорода и активных форм азота [196]. Учитывая патофизиологические особенности ТТН и клиническую картину, характеризующуюся дыхательной недостаточностью с развитием гипоксемии и кислородной зависимостью, имеется высокий риск гипоксического повреждения тканей головного мозга различной степени выраженности.

С целью установления наличия и морфологии церебрального повреждения, а также прогноза неврологического исхода, новорождённым с церебральной гипоксией – ишемией рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. МРТ является самым чувствительным методом для выявления повреждения в структурах коры и белого вещества, сосудистых аномалий, кровоизлияний, и врождённых пороков развития [81, 140, 159]. Однако в подавляющем большинстве случаев врачи неонатологии и неврологи ориентируются на данные нейросонографии (НСГ), так как этот метод более распространён и доступен в неонатальных отделениях, неинвазивнен и прост в использовании. [158]. УЗИ головного мозга обладает высокой чувствительностью и специфичностью для определения кровоизлияний и дилатации желудочков (91% и 81% соответственно) [162]. Этот метод подходит для выявления кист и отёка головного мозга, а также некоторых аномалий развития [55], но большинство аномалий, как и адекватную оценку внешних границ коры головного мозга можно определить только с помощью МРТ [49].

В настоящее время в систематических обзорах и отдельных РКИ рассматривается ряд биомаркеров, позволяющих прогнозировать исходы неонатальной энцефалопатии: сывороточный интерлейкин-1В; сывороточный интерлейкин-6; нейроспецифическая энолаза спинномозговой жидкости (NSE); сывороточный S100b; нейрональный глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и убиквитинкарбокситерминальная гидролаза L1 (UCH-L1). Но имеющихся в настоящий момент данных недостаточно для использования какого-

либо биомаркера с целью раннего прогноза исходов неонатальной энцефалопатии [32, 127, 179, 198].

Стоит отметить, что подавляющее большинство исследований ВЖК рассматривают исключительно недоношенных детей в ранних сроках гестации. Внутримозговые кровоизлияния у доношенных детей является редким состоянием, и частота их составляет 0,27-0,49 на 1000 живорождённых детей [197]. Тяжёлые ВЖК встречаются ещё реже [183, 200]. В основе патогенеза внутримозговых кровоизлияний у доношенных детей могут лежать различные причины [97]: родовая травма, гипоксия [164], коагулопатии [199], синус тромбоз [103] и другие состояния. Стоит отметить, что данных по ассоциации внутримозговых кровоизлияний и ТТН в имеющейся литературе не обнаружено.

1.3 Способы оценки функции центральной нервной системы

Церебральная оксигенация. Впервые использование близкой к инфракрасной спектроскопии (Near-infrared spectroscopy, NIRS) как методики для мониторинга церебральной оксигенации (ЦО) было описано в 1977 году [108]. Данная технология основана на трёх физиологических принципах [110]:

1. ткани организма способны пропускать свет в диапазоне, близком к инфракрасному (740-3000 нм);
2. пигменты в тканях организма (хромофоры) поглощают свет, проходящий сквозь них;
3. способность некоторых хромофор (цитохром с-оксидаза, миоглобин и гемоглобин) поглощать свет зависит от их связи с молекулой кислорода.

Известно, что спектры поглощения света окси- и дезоксигемоглобина различны, и их относительные концентрации могут быть вычислены [211]. Карбоксигемоглобин также способен поглощать свет, но эта погрешность составляет не более 1% и её принято игнорировать [110]. В отличие от пульсоксиметрии, которая определяет сатурацию артериальной крови и доставку кислорода к ткани, NIRS не зависит от пульсовой волны, а показывает средневзвешенную концентрацию оксигемоглобина (на 75-85% венозную) и

отношение между доставкой и потреблением кислорода в ткани [71]. Проведённые исследования показали высокую корреляцию между показателями NIRS и венозной сатурации крови [37, 149]. Мониторинг оксигенации тканей новорождённого, в том числе и головного мозга с помощью технологии NIRS, учитывает способность данного спектра света проникать в ткани на глубину не более 30 мм [146].

Исследование ЦО осуществляется с помощью крепления датчиков на лоб новорождённого. Допустимо использование как одного центрально расположенного датчика, так и двух датчиков для оценки оксигенации левого и правого полушария головного мозга. Контакт датчика с кожей в большинстве случаев не приводит к повреждению тканей [182].

Большинство исследований показывают, что у здоровых доношенных и недоношенных новорождённых, независимо от способа родоразрешения показатели церебральной оксигенации растут и достигают уровня плато в 76-83% уже к 7-8 м минуте жизни и далее остаются на этом уровне или снижаются [36, 134, 135, 143, 168, 170]. Способ родоразрешения всё же может оказывать некоторое влияние на показатели ЦО: при вакуум-экстракции уровень ЦО ниже [42], а при операции кесарева сечения выше [133].

Результаты множества исследований показываю связь между периодами низкой ЦО и неблагоприятными исходами у новорождённых, такими как: смертность, некротизирующий энтероколит, краткосрочные и отдалённые неврологические нарушения в возрасте 2-3 лет [38, 39, 40, 41, 163]. Необходимо подчеркнуть, что физиологические показатели ЦО варьируют в достаточно широких пределах и зависят от большого числа факторов. Ограничением метода является отсутствие больших популяционных исследований, а также сложность сравнения данных, полученных с разных приборов и датчиков (диодных и лазерных) [77, 145, 188].

Нейротрофические факторы. Церебральная ишемия, как уже и описано выше может возникать в результате различных причин, в том числе и дыхательных нарушений, характерных для ТТН [208]. Гипоксически –

ишемическое повреждение головного мозга у новорождённых характеризуются не только клинической картиной и морфологическим субстратом, но также и молекулярными изменениями в головном мозге. В настоящее время активно происходит выделение и описание большого количества эндогенных факторов, которые участвуют как в механизмах протекции, так и повреждении нейронов [82, 142, 187]. В нашем исследовании мы поставили цель определить диагностическую и прогностическую роль трёх факторов: васкулоэндотелиальный фактор роста (от англ. Vascular endothelial growth factor – VEGF); нейротрофический (нейротропный) фактор головного мозга (от англ. Brain-derived neurotropic factor – BDNF); фактор роста нервов бета (от англ. Beta-nerve growth factor – NGF-b). Поиск имеющихся исследований направлен на определении роли этих факторов и их возможной прогностической ценности в исходе церебральной ишемии у новорождённых.

Васкулоэндотелиальные факторы роста, являются пептидами, участвуют в процессах васкуло – и ангиогенеза, вырабатываются в различных клетках организма как одно из важнейших звеньев в процессе репарации ткани в ответ на гипоксию и ишемию [33, 74]. Первым изученным фактором роста в этой группе является VEGF, чья активность исследована в основном в отношении эндотелия сосудов. VEGF привлекает внимание учёных благодаря своей роли как в нормальном, так и патологическом ангиогенезе [75, 83], а известно, что церебральная ишемия запускает процессы ангиогенеза, где наибольшая роль в настоящее время отводится именно VEGF [2, 3, 5].

Нейротрофины это группа секретируемых белков, которые экспрессируются в разных органах и тканях организма, но выделены в отдельную группу за оказываемое ими влияние на нервные клетки [91, 106, 156, 187]. Наиболее известны и изучены нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), а также нейротрофины -3 и -4 (NT-3, NT-4). BDNF вырабатывается многими клетками, в том числе, фибробластами и астрацитами (клетками глии). В головном мозге данный фактор проявляет активность в гиппокампе, коре и переднем мозге, обеспечивая питание, развитие

и дифференцировку нейронов [90, 187, 213]. Что важно, BDNF также, как и NGF ингибируют апоптоз, который играет весомую роль в процессе повреждения нейронов при гипоксии [139, 155, 187, 194].

В исследовании Щелчковой Н.А. и соавторов [17], у плодов крыс, испытывающих хроническую внутриутробную гипоксию, обнаружено снижение синтеза BDNF. Эти данные подтверждены и в последующем исследовании с контролем нейротрофических факторов у новорождённых детей. В исследовании показано, что определение сывороточных показателей BDNF в 2-3 раза выше нормативного в первые сутки жизни, даже при перенесённой тяжёлой гипоксии, не приводит к дальнейшим структурным изменениям мозга. Уровень VEGF-A был низким и прямо коррелировал с уровнем BDNF в случаях формирования тяжёлой церебральной ишемии, как и наоборот, показывал высокие значения у детей с благоприятным неврологическим исходом. Аналогичные данные демонстрирует исследование Михаленко И.В. и соавторов [6] сывороточного уровня BDNF и VEGF у недоношенных детей с нарушением мозгового кровотока и церебральной ишемией. Большинство литературных источников указывают на то, что рост уровня BDNF в пуповинной крови новорождённых ассоциирован с острой гипоксией, а его снижение при формировании церебральной ишемии средней и тяжёлой степени [43, 62]. Точные референтные значения показателей уровня сывороточного BDNF довольно противоречивы, учитывая большое число пренатальных и интранатальных факторов [54, 60].

В исследовании Красноруцкой О.Н и соавторов [21] отмечен более низкий уровень сывороточного NGF у детей 1-3 месяцев жизни с поражением ЦНС в сравнении со здоровыми детьми. При этом уровень NGF был обратно пропорционален тяжести неврологических нарушений. Так в контрольной группе пациентов показатель NGF равнялся 243±168,62 пг/мл, при лёгкой степени тяжести поражения ЦНС - 342,1±92,37 пг/мл, средней степени - 201,9±72,79 пг/мл, тяжёлой степени - 166,8±75,57 пг/мл.

В динамике наблюдается повышение уровня BDNF и NGF от рождения к четвёртому дню жизни у доношенных здоровых новорождённых [202]. В одном

из исследований выявлено, что уровень NGF в сыворотке крови достоверно выше у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии [19].

На основании имеющихся данных, можно предположить прямое протективное влияние нейротрофинов и факторов роста эндотелия на процессы репарации и васкуляризации в зоне ишемии [18, 30, 141, 160].

Актуальность изучения транзиторного тахипноэ новорождённых заключается в высокой частоте его регистрации среди всех респираторных заболеваний первых дней жизни ребёнка. В основе данной патологии лежит замедленная резорбция фетальной жидкости в лёгких в течение первых часов после рождения. Среди процессов, способствующих удалению фетальной жидкости особое значение отдаётся первому вдоху ребёнка и последующей аэрации альвеол. Как следствие понимания патогенеза, основной вектор поиска оптимальной терапии заболевания направлен на изучение неинвазивных видов респираторной поддержки с помощью постоянного положительного давления в дыхательных путях. Известно, что клиническое течение ТТН в большинстве случаев благоприятно, однако при несвоевременной или неадекватной терапии, особенно на ранних этапах развития заболевания, оно может значительно осложняться и требовать реанимационной помощи. Несмотря на свою актуальность, прогнозирование тяжести ТТН недостаточно изучено, а методы, которые описаны – трудоёмки и инвазивны.

Ещё одним малоизученным вопросом является влияние дыхательных нарушений и гипоксии при ТТН на церебральное повреждение, хотя ассоциация других респираторных патологий с церебральной ишемией представлена более подробно. В связи с этим, в качестве дополнительных методов изучения ответа центральной нервной системы на течение ТТН перспективным видится использование мониторинга церебральной оксигенации, а также определение уровня нейротрофических маркеров в сыворотке крови пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2020 по 2022 гг. Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» акушерский стационар №1 (АС№1 ГБУЗ СО «ЕКПЦ») (главный врач, к.м.н. Мартиросян С.В.). Анализ образцов крови на нейротрофические факторы осуществлялся на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (заведующая лабораторией, д.м.н., доцент Кудрявцева Е. В.). Исследование разделено на 2 периода: ретроспективный и проспективный.

2.1 Ретроспективное исследование

Ретроспективное исследование характеризовалось следующим дизайном: ретроспективное, обсервационное, аналитическое, когортное, одноцентровое. Проведено в несколько этапов. На I этапе с учетом критериев включения и не включения анализировались истории болезни всех доношенных пациентов за 2020 год, и определена генеральная выборка пациентов с диагнозом: ТТН. На II этапе проведён анализ историй болезни новорождённых по 51 критерию, включающему прегравидарные, пренатальные, интранатальные, антропометрические данные, особенности клинической и лабораторной картины течения заболевания. На III этапе, основываясь на особенностях маршрутизации пациентов, ГВ, и характере распираторной поддержки, генеральная выборка пациентов разделена на 9 групп. Проведён сравнительный анализ выделенных групп. На IV этапе методом дискриминантного анализа выполнено построение прогностической модели тяжести течения ТТН и вероятности госпитализации в ОРИТН или неонатальное отделение (НО).

Диагноз ТТН устанавливался на основании анамнеза, клинической картины (развитие дыхательных нарушений в первые 6 часов жизни с тахипноэ более 60

раз в минуту, нарушением биомеханики дыхания, цианозом при дыхании воздухом) и рентгенологических признаков [7, 46, 78]

Характеристика пациентов.

Критерии включения в исследование:

— доношенные новорождённые (с ГВ от 37^0 до 41^6 недель);
— диагноз ТТН;
— проведение респираторной поддержки любого вида в первые часы жизни;
— дата рождения в период с 01.01.2020 по 31.12.2020 в АС№1 ГБУЗ СО «ЕКПЦ».

Критерии не включения:

— тяжёлая асфиксия при рождении (любой из критериев: оценка по шкале Апгар ≤ 3 на 1 минуте или ≤ 5 на 10 минуте; сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни; метаболический ацидоз в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни, pH < 7.0 или BE ≥ 16 ммоль/л);
— ранняя или поздняя неонатальная инфекция;
— клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные);
— потребность в сердечно – лёгочной реанимации после рождения (ИВЛ и непрямой массаж сердца; введение адреналина, как в/в, так и в эндотрахеальную трубку (ЭТТ));
— отёчная форма гемолитической болезни новорождённых;
— диагностируемые в процессе госпитализации значимые врождённые пороки развития (ВПР) или хромосомные аномалии, которые могли бы оказывать влияние на ход исследования;
— синдром аспирации мекониеем;
— полицитемия;

— отказ законного представителя от госпитализации и ранняя выписка из медицинской организации (МО);

— перевод в другую МО по поводу выявленной хирургической патологии.

Всего за 2020 год в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» АС№1 родилось 4669 детей. Доношенных 3901 (83,5%). Диагноз ТТН выставлен у 252 (6,4% от доношенных), из них 47 пациентам (18,6 % от всех ТТН) не проводилась респираторная поддержка, 205 (81,4%) проводилась; в 7 случаях (4 из группы респираторной поддержки) имел место отказ родителей от госпитализации и выписка домой. В окончательном анализе принял участие 201 ребёнок.

Анализ проведён по следующим признакам, характеризующим анамнез беременности и родов, особенности новорождённых и особенности течения ТТН: перенесённая подтверждённая Covid-19 (новая коронавирусная инфекция) во время беременности; перенесённое ОРЗ (острое респираторное заболевание) во время беременности; гестационный сахарный диабет (ГСД); бронхиальная астма у матери; нарушения деятельности щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз); преэклампсия; хорионамнионит; беременность в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); стероидная профилактика респираторного дистресс синдрома, проведённая на любом сроке беременности (дексаметазон полный курс 24 мг); длительный безводный период – более 18 часов; дистресс плода; дистоция плечиков во время родов; родовозбуждение (окситоцином, катетером Фолея, амниотомией); родоразрешение методом кесарева сечения; вакуум экстракция плода; применение акушерских щипцов; многоплодная беременности (двойня); крупный ребёнок к сроку гестации (по графику Фентона); ребёнок маловесный к сроку гестации (по графику Фентона); ГВ в неделях; ГВ от 37^0 до 38^6 недель (ранний доношенный); пол; масса тела при рождении; длина тела при рождении; баллы по шкале Апгар на 1 и 5 минуте; кислотно-щелочное состояние (КЩС) пуповинной крови (pH, BE); первичная оценка по шкале Downes; факт проведения CPAP в родовом зале; продолжительность CPAP в родовом зале в минутах; факт проведения биназального CPAP (BinCPAP) в ОРИТН; продолжительность проведения BinCPAP в ОРИТН в часах; факт проведения

терапии высокопоточными назальными канюлями (HFNC) в НО; продолжительность проведения HFNC терапии в НО в часах; факт проведения масочной ИВЛ в родовом зале; факт проведения продлённой ИВЛ через ЭТТ в ОРИТН; уровень лейкоцитов крови в первые сутки ($\times 10^9$/л); уровень С-реактивного белка (СРБ) в первые сутки (мг/л); факт постановки любого венозного доступа на любом этапе госпитализации; факт постановки пупочного венозного катетера; факт постановки периферического венозного катетера; потребность в парентеральном питании на любом этапе госпитализации; назначение эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) в первые сутки (по протоколу АБТ «ЕКПЦ»); диагноз церебральная ишемия при выписке (диагноз церебральная ишемия выставлялся на основании данных нейросонографии и осмотра невролога); диагноз субэпендимальное кровоизлияние (СЭК) при выписке; синдром утечки воздуха (пневмоторакс), диагностированный на любом этапе госпитализации; факт госпитализации в ОРИТН; продолжительность госпитализации в ОРИТН в часах; факт госпитализации в отделение патологии новорождённых (ОПН); продолжительность госпитализации в ОПН в сутках; общая продолжительность госпитализации в сутках.

Оценка дыхательных нарушений по шкале Downes проводилась во всех случаях развития дыхательной недостаточности у новорождённого. При оценке ДН по шкале Downes ≥ 4 баллов, респираторная терапия проводилась всегда, при более низкой оценке ДН решение о маршрутизации и избрания тактики респираторной поддержки основывалось на мнении врача в каждом конкретном случае.

Критерии маршрутизации пациента. Из родового зала в НО ребёнок переводился при отсутствии или с минимальными дыхательными нарушениями. Из родового зала в ОРИТН ребёнок переводился при сохраняющихся или нарастающих дыхательных нарушениях. Перевод из НО в ОРИТН осуществлялся при сохранении ДН или нарастании ДН, несмотря на проводимую HFNC-терапию. Из НО и ОРИТН в ОПН пациент госпитализировался при необходимости в частичном или полном парентеральном питании,

гипербилирубинемии, требующей терапии, согласно клиническим рекомендациям, маловесности, неврологической симптоматике или по другим причинам, которые, по мнению лечащего врача, могли бы являться поводом для госпитализации в ОПН.

Характеристика респираторной поддержки. Показанием для проведения CPAP в родовом зале и HFNC-терапии в НО являлось наличие стонущего дыхания, нарушения биомеханики дыхания, кислородная зависимость. Показание для ИВЛ – отсутствие или неэффективное самостоятельное дыхание. CPAP в родовом зале проводился с помощью лицевой маски с переходом на MnCPAP (мононазальный CPAP с помощью ЭТТ, введённой в носовой ход, до уровня носоглотки). Стартовые параметры CPAP: 5-10 (в среднем 8) смH2O, фракция кислорода (FiO_2) - 0.21. ИВЛ проводился с помощью лицевой маски с переходом на интубацию и инвазивную ИВЛ (при необходимости). Стартовые параметры ИВЛ: PiP-20 смH2O, PeeP-5 смH2O, FiO_2 0.21, Rate - 40-60/мин. При транспортировке пациента из родового зала в ОРИТН режим и параметры респираторной поддержки исходные. Параметры CPAP на этапе ОРИТН: 4-8 см H2O, стартовая FiO_2 0.21. Параметры HFNC на этапе НО: поток 2л/кг/мин, стартовая FiO_2 0.21. Параметры ИВЛ при транспортировке из родового зала в ОРИТН исходные. Режим и параметры ИВЛ в ОРИТН индивидуальные. Дыхательная аппаратура для проведения CPAP и ИВЛ в родовом зале: Neopuff™ (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия); открытая реанимационная система (ОРС) Giraffe Warmer (General Electric, США) - встроенный модуль респираторной поддержки; ОРС BLR-2100 (MEDICOR, Венгрия) - встроенный модуль респираторной поддержки; дыхательный контур во всех случаях реанимационная Т-система (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия). Аппарат респираторной поддержки во время транспортировки ребёнка в ОРИТН на CPAP или ИВЛ: Stephan Reanimator F120 (StephanGmbh, Германия), дыхательный контур (Kometaline, Россия). Аппараты респираторной поддержки CPAP на этапе ОРИТН: Infant Flow CPAP (VIASYS Healthcare Inc. США), контур к Infant Flow с набором расходных материалов (камера увлажнителя, шапочка,

носовые канюли) (Vincent Medical, Китай). Аппараты респираторной поддержки ИВЛ на этапе ОРИТН: Avea (VIASYS Healthcare Inc. США); SLE -5000 (SLE Limited, Великобритания). Аппарат для респираторной поддержки HFNC на этапе НО: увлажнитель со встроенным генератором потока AIRVO™ 2 (Fisher & Paykel Новая Зеландия). Лицевые маски - размер 1 (Intersurgical, Великобритания). ЭТТ из термопластичного ПВХ. № 2.5 - ID 2.5/ OD 3.5 mm, L. 190 mm (±5 mm); (Mederen, Израиль). Питательные зонды. Размер Ch/Fr 8.

Прочая аппаратура и расходные материалы. Оценка ЧСС и SpO_2 на этапе родового зала и при транспортировке проводилась мониторами, встроенными в ОРС (перечисленные выше) и портативными пульсоксиметрами Masimo Rad 5 (Masimo, США). Измерения на всех мониторах основаны на технологии Masimo SET®. Мониторы витальных функция на этапе ОРИТН и НО: Nihon Kohden PVM-2703K (Nihon Kohden, Япония), Mindray iMEC12 (Mindray, Китай). Аппарат для проведения нейросонографии: Philips CX 50 (Philips Electronics, USA), Samsung HM70A (Samsung Medison, Южная Корея). Исследование газового состав крови проводилось аппаратом Cobas b 221 (Roche, Швейцария). Аппараты для исследования общего анализа крови, бихимического анализа крови: MICROS ES 60 (Horiba ABX, Франция), A-25 (BioSystems, Испания). Соблюдение температурного режима в родовом зале/операционной не менее + 24^0C. Данные о температуре в помещении определялись по показателям настенных спиртовых термометров и вносились в журнал контроля. Использовалась централизованная разводка медицинских газов, стеновые консоли (АО Альтернативная наука, Россия). Для контроля температуры тела использовались датчики, поставляемые в комплекте с ОРС (описанными выше), показатели температуры выводились на встроенные в комплексы мониторы.

2.2 Проспективное исследование

Набор пациентов происходил в период с 01.07.2021 по 31.12.2021 года на базе ГБУЗ СО «ЕКПЦ» АС№1. Были набраны 4 группы:

1. основная группа исследования (группа А);

2. дополнительная группа исследования (группа Б);
3. группа контроля нейротрофических факторов;
4. группа контроля церебральной оксигенации.

Критерии включения в основную группу исследования (группу А):

— доношенные новорождённые (с ГВ от 37^0 до 41^6 недель);
— потребность в проведении респираторной поддержки любого вида в первые 60 мин жизни с оценкой по шкале Downes 3- 6 баллов.

Критерии не включения в основную группу исследования (группу А):

— значимые ВПР или хромосомные аномалии, которые могли бы оказывать влияние на ход исследования;
— тяжёлая асфиксия при рождении (любой из критериев: оценка по шкале Апгар ≤ 3 балла на 1 минуте или ≤ 5 баллов на 10 минуте, сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни, метаболический ацидоз в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни, pH < 7.0 или BE ≥ 16 ммоль/л);
— клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные);
— потребность в сердечно – лёгочной реанимации после рождения (ИВЛ и непрямой массаж сердца; введение адреналина, как в/в, так и в ЭТТ);
— изначальная оценка ДН > 6 баллов по шкале Downes
— отёчная форма гемолитической болезни новорождённых;
— любое условие, которое, по мнению исследователя, может подвергать ребёнка неоправданному риску.

Критерии исключения из основной группы исследования (группы А):

— нарушение протокола CPAP в родовом зале;
— диагностируемые в процессе госпитализации значимые ВПР, которые могли бы оказывать влияние на ход исследования;
— ранняя или поздняя неонатальная инфекция;

— отказ законного представителя от госпитализации, и ранняя выписка из МО;

— перевод в другую МО по поводу выявленной хирургической патологии;

— любое условие, которое, по мнению исследователя, может подвергать ребёнка неоправданному риску;

— другие заболевания, которые могли бы значимо оказывать влияние на ход исследования.

Критерии включения и исключения для групп исследования ЦО и уровня нейротрофических факторов соответствовали критериям группы А.

В дополнительную группу исследования (группа Б) включены пациенты, развившие ДН с оценкой по шкале Downes ≥ 3 баллов в течение первых 6 часов жизни, но спустя 60 мин после рождения на этапе родового зала или НО и потребовавшие проведения респираторной терапии с помощью HFNC терапии и / или CPAP. Остальные критерии включения, не включения и исключения аналогичны основной группе исследования (группа А).

Сбор и анализ анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялся лично исследователем с использованием регистрируемой медицинской документации (история болезни) и разработанной индивидуальной регистрационной карты (ИРК) (рисунок 2.1).

Фамилия_____ **ID**_____

Д.Р._____**Время рождения**_____**Старт CPAP (мин от рождения)**_____

Минуты		10	20	30	40	50	60
Downes							
ЧД							
ЧСС							
SpO2							
Церебральная Окс							
FiO2							

Клинические признаки	**0 баллов**	**1 балл**	**2 балла**
ЧД /мин	Меньше 60	60-80	Больше 80
Цианоз	нет	При FiO2 = 21%	При FiO2 > 40%
Раздувание крыльев носа	нет	Умеренное	Выраженное
Затруднённый выдох (стон)	нет	Слышен при аускультации	Слышен на расстоянии
Аускультация	Дыхание проводится хорошо	Дыхание ослаблено	Дыхание едва слышно

КЩС пуповины: pH_____ **pCO2**_____ **BE**_____

Рисунок 2.1. Индивидуальная регистрационная карта

Всего за 2021 год в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» АС№1 родилось 5144 ребёнка. Из них доношенных 4259 (82,8%) детей. За период проведения исследования с 01.07.2021 по 31.12.2021 родилось 2463 детей, из них в доношенном сроке 2057 (83,5%) детей, из них путём кесарева сечения родилось 715 (34,7%) детей.

Критериям включения в основную группу исследования (группу А) соответствовали 140 детей; исключены из исследования 30 детей, по причинам: инфекции (n=15), нарушению протокола CPAP (n=13), выраженной полицитемии (n=1), отказа матери от госпитализации (n=1). В итоге группу А составили 110 пациентов. Из 110 пациентов группы А из родового зала госпитализированы в ОРИТН 21 человек, в НО 89 человек; всего в ОПН госпитализировано 35 пациентов, выписано домой без госпитализации в ОПН 75 пациентов. Критериям включения в дополнительную группу исследования (группу Б) соответствовали 16 детей.

Группу исследования уровня нейротрофических факторов составили 85 пациентов из группы А, анализ не проведён 25 пациентам по причинам: гемолиза сыворотки (n=16), недостаточного объёма сыворотки (n=5), по техническим причинам (n=4). Повторный анализ уровня нейротрофических факторов проведён у 23 пациентов группы исследования, госпитализированных в ОПН, анализ не проведён у 12 детей по причинам: гемолиза сыворотки (n=8) и недостаточного объёма сыворотки (n=4). В группу контроля нейротрофических факторов вошли 20 здоровых доношенных новорождённых, выписанных домой на 2-3 сутки, набранных методом сплошной выборки в течение 3 дней с 22 по 24.11.2021 года. Из группы контроля нейротрофических факторов исключено 7 детей, по причине гемолиза сыворотки (n=5), перевода в ОПН (n=2).

В группу исследования ЦО вошли 75 новорождённых из группы А, исследование ЦО не проведено у 35 пациентов по техническим причинам. В группу контроля ЦО вошли 20 здоровых доношенных новорождённых, выписанных домой на 2-3 сутки, набранных методом сплошной выборки в течение 3 дней с 21 по 23.12.2021 года, исключено 4 новорождённых, по причине госпитализации в ОПН.

Приняли участие в окончательном анализе:

— генеральная группа пациентов, включённых в исследование ТТН - группа 2021 (n=126), которая состоит из группы А (n=110) и группы Б (n=16);

— группа А – исследование CPAP в родовом зале: (n=110), из них:

  - группа исследование уровня нейротрофических факторов (n=85);
  - группа исследование ЦО (n=75);

— группа контроля уровня нейротрофических факторов (n=20);

— группа контроля ЦО (n=20).

Дизайн исследования подробно изложен в виде блок-схемы на рисунке 2.2.

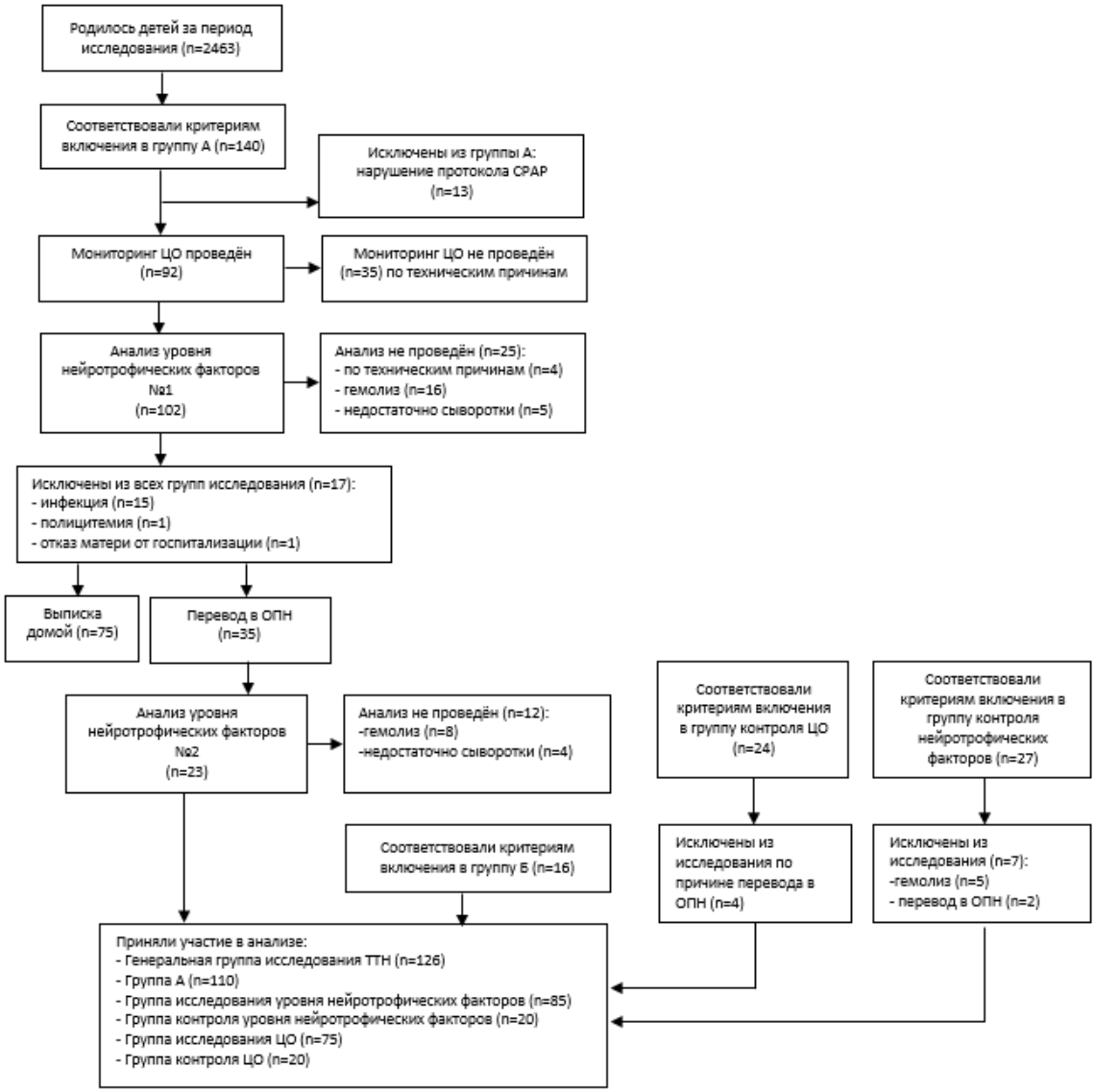


Рисунок 2.2. Дизайн исследования

Анализ проведён по тем же признакам, которые описаны в ретроспективном исследовании, а также следующим признакам:

— продолжительность CPAP в родовом зале (20, 40 и 60 минут);

— уровень церебральной оксигенации;

— уровень нейротрофических факторов (VEGF, BDNF, NGF-b).

Проспективное исследование состояло из нескольких компонентов:

1. проведение CPAP на этапе родового зала по протоколу;
2. проведение мониторинга ЦО по протоколу;
3. исследование образцов крови на нейротрофические факторы по протоколу.

Необходимые условия для проведения исследования соблюдены: заключение локального этического комитета (ГБУЗ СО «ЕКПЦ» №2 от 02.07.2021); стандартное информированное добровольное согласие законного представителя ребёнка ГБУЗ СО «ЕКПЦ» на лечение и обследование.

Протокол CPAP в родовом зале. Исследователем является врач-неонатолог НО или врач-анестезиолог-реаниматолог ОРИТН. Если в любой момент в течение 1 часа после рождения, при нахождении в родовом зале у ребёнка развивается ДН, и он соответствует критериям включения в исследование, отсутствуют критерии не включения, врач начинает исследование - проведение CPAP. С помощью лицевой маски с переходом на MnCPAP в течение 5 минут (мононазальный CPAP с помощью ЭТТ, введённой в носовой ход, до уровня носоглотки и фиксацией ЭТТ полоской лейкопластыря). Размер ЭТТ - 2,5 мм. Стартовые параметры CPAP: MAP - 8 смH2O, FiO_2 - 0.21. Далее возможна корректировка FiO2 ступенчато на 10-20%, как в сторону увеличения, так и снижения концентрации кислорода для поддержания сатурации крови, измеренной на правой руке, до значений ≥ 91%. В течение 5 минут CPAP устанавливается орогастральный зонд Ch/Fr № 8 и остаётся открытым. Стартовые параметры CPAP и использование орогастрального зонда в клиническом исследовании определяли согласно рекомендациям, изложенным в методическом

письме Минздрава России по реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале для недоношенных детей, так как для детей более 32 недель гестации параметры CPAP не регламентированы [15]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению новорождённых с респираторным дистресс-синдромом от 2015 года в сроке гестации более 32 недель гестации рекомендуемый уровень CPAP 6-8 см смН2О. На 10 мин после начала MnCPAP исследователь начинает мониторинг ЦО по протоколу. Во время проведения респираторной поддержки исследователь находится рядом с пациентом и оценивает клинические характеристики согласно ИРК (рисунок 2.1), фиксирует показатели в ИРК, следует Критерии перевода на ИВЛ: изначальная оценка ДН > 6 баллов по шкале Downes, нарастание ДН с 3-5 до ≥ 6 баллов на фоне CPAP-терапии, угнетение сознания, судорожный синдром, апноэ без эффекта на тактильную стимуляцию, а также любые другие условия, которые, по мнению исследователя, являются причиной перевода ребёнка на ИВЛ. Основные характеристики CPAP в ретроспективной группе 2020 года и проспективной группе исследования 2021 года представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика CPAP в родовом зале в группе 2020 и группе 2021

Критерии	**Группа 2020**	**Группа 2021**
Лицевой интерфейс	Лицевая маска с переходом на мононазальный CPAP	
Проведение CPAP при оценке по шкале Downes ≥ 4 балла	Всегда	
Проведение CPAP при оценке по шкале Downes = 3 балла	На усмотрение врача	Всегда
Проведение CPAP при оценке по шкале Downes = 1-2 балла	На усмотрение врача	Никогда
MAP, см H_2O	5–10	8
Стартовая FiO_2, %	21	
Продолжительность CPAP, мин	5–30	20–60
Установка орогастрального зонда в течение 5 мин CPAP	Всегда	

На 20 минуте проведения MnCPAP ребёнок оценивается по шкале Downes:

— если оценка < 3 баллов, то ЭТТ извлекается из носа, ребёнок отлучается от респираторной поддержки, и в течение 5 минут исследователь проводит наблюдение за ребёнком:
  - если в течение 5 минут без респираторной поддержки ДН <3 баллов, не нарушено состояние по другим органам и системам, то ребёнок переводится в НО;
  - если в течение 5 минут без респираторной поддержки симптомы ДН наросли до оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов, то исследователь возобновляет проведение MnCPAP по описанной выше технологии;
— если на 20 минуте проведения MnCPAP ДН остаётся на прежнем уровне с оценкой 3-5 баллов по шкале Downes, MnCPAP проводится дальше, методика не меняется;
— если на 20 минуте ДН с 3-4 баллов наросла до ≥ 5 баллов - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ);
— если изначально ДН оценена в 6 баллов по шкале Downes и на 20 минуте сохраняется 6 баллов или более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ);

На 40 минуте проводится такая же оценка состояния и действия, как и на 20 минуте.

На 60 минуте проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 и 40 минуте, но, если дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне или наросли, ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержки (CPAP или ИВЛ).

Схема исследования представлена на рисунке 2.3.

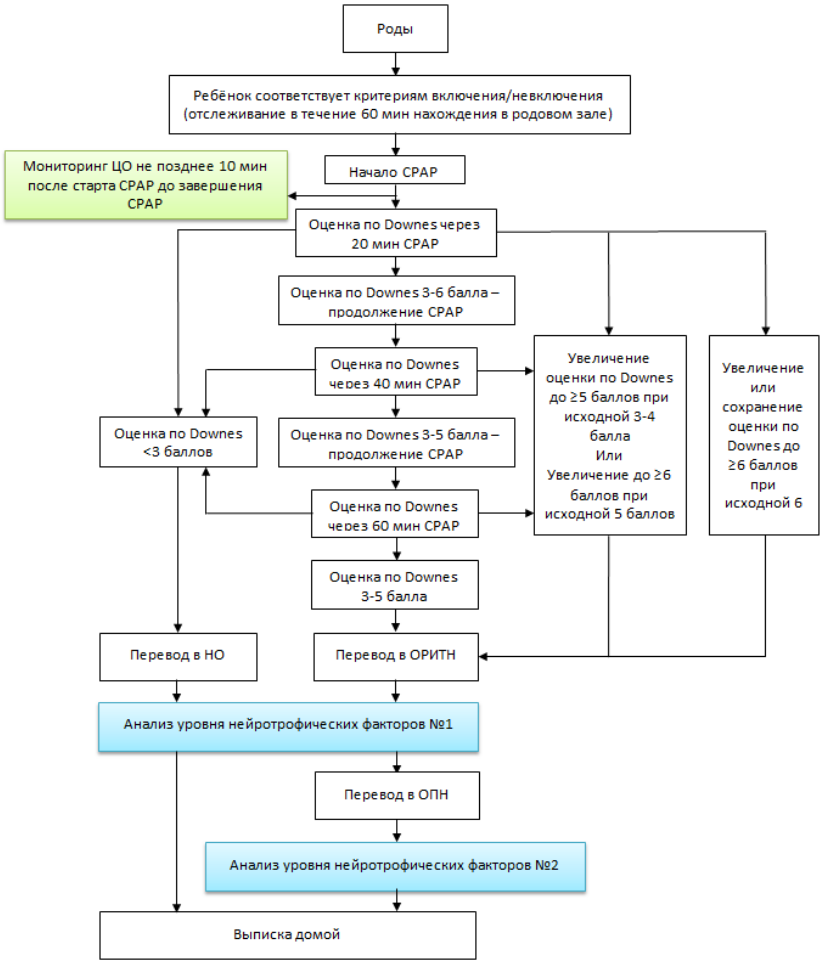


Рисунок 2.3. Схема исследования

Протокол мониторинга церебральной оксигенации. Исследователем является врач-неонатолог НО или врач-анестезиолог-реаниматолог ОРИТН. Мониторинг ЦО проводится пациентам основной группы исследования (группы А) только на этапе родового зала. Старт мониторинга не позднее 10 минут от начала проведения MnCPAP согласно схеме исследования (рисунок 2.3). Время для старта мониторинга ЦО на 10 мин выбрано после подсчёта времени, за которое врач успевал стабилизировать состояние пациента, наладить проведение CPAP и мониторинг пульсоксимметрии, транспортировать с помощью медицинской сестры аппарат мониторинга ЦО и подготовить его к работе. В группе контроля мониторинг ЦО начинали ранее – на 5 минуте, учитывая отсутствие необходимости в стабилизации и обеспечении респираторной поддержки. Датчик накладывается в центр лба на середину расстояния между надбровными дугами и волосистой частью головы. Датчик фиксируется тканевой

шапочкой ребёнка или, при её отсутствии, шапочкой от аппарата CPAP Infant Flow. Показатели ЦО заносятся исследователем в ИРК (рисунок 2.1) каждые 10 мин в процессе проведения MnCPAP. Мониторинг ЦО завершается при окончании проведения MnCPAP в родовом зале и транспортировке ребёнка в отделение. Исследование ЦО проводилось аппаратом SenSmart Model X-100, одноканальный мониторинг датчиком 8004CB-NA (Nonin Medical, США).

Протокол исследования уровня нейротрофических факторов. Исследование трёх факторов: васкулоэндотелиальный фактор роста – от англ. Vascular endothelial growth factor (VEGF); нейротрофический (нейротропный) фактор головного мозга – от англ. Brain-derived neurotropic factor (BDNF); фактор роста нервов бета – от англ. Beta-nerve growth factor (NGF-b). Забор крови из периферической вены осуществляет процедурная медицинская сестра НО, ОРИТН или ОПН, которая предупреждена лечащим врачом ребёнка, что пациент включён в исследование. Забор крови на исследование сопряжён с забором крови на стандартное исследование общего анализа крови (ОАК) в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). В лаборатории ГБУЗ СО «ЕКПЦ» лаборантом производится центрифугирование пробирки с частотой оборотов в минуту не менее 15000. Далее в пробирку типа эппендорф лаборант переливает не менее 0,5 мл сыворотки, наклеивает на пробирку идентификатор (штрихкод с числовым ID) и помещает её в термос с хладагентом, находящийся в морозильной камере с температурой не менее -20^{0}С. Сыворотка с гемолизом отбраковывается. Резкие перепады температуры и размораживание образцов исключены, в связи с хранением образцов в термосе в морозильной камере и транспортировке образцов в ЦНИЛ УГМУ так же в термосе с хладагентом. Хранение при температуре -20^{0}С осуществлялось не дольше 14 дней, далее образцы транспортировались в ЦНИЛ УГМУ и подвергались заморозке и хранению в морозильной камере при -40^{0}С до момента проведения аппаратного анализа. Аппарат для иммуноферментного анализа нейротрофических факторов (фотометр) Multiscan Go (Thermo Scientific, США). Коммерческие тест системы: Chemikine BDNF ELISA Kit (Chemicon,

США); RayBio Human beta-NGF ELISA Kit (RayBio®, США) и Invitrogen Human beta-VEGF-A ELISA Kit (Invitrogen™, Австрия).

Первый образец крови забирался через 6-12 ч после рождения. Второй образец крови у этого же пациента забирался, если ребёнок был госпитализирован в ОПН. Забор второго образца крови осуществлялся на 5-10 сутки жизни, по тем же правилам (рисунок 2.3).

Критерии маршрутизации пациента. Перевод из родового зала осуществлялся согласно протоколу исследования CPAP в родовом зале (рисунок 2.3). Госпитализация из НО в ОРИТН осуществлялся при сохранении ДН с оценкой по шкале Downes в 3-4 балла или нарастании ДН до 5 и более баллов, несмотря на проводимую HFNC-терапию или при изначальной оценки 5 баллов при развитии ДН. Из НО и ОРИТН в ОПН пациент госпитализировался при наличии неврологической симптоматики, сохранении дыхательных нарушений, но без потребности в респираторной терапии, необходимости в частичном или полном парентеральном питании, маловесности, гипербилирубинемии, требующей терапии, неврологической симптоматике или по другим причинам, которые, по мнению лечащего врача, могли бы являться поводом для госпитализации в ОПН.

Характеристика респираторной поддержки и аппаратура. Показания для проведения CPAP в родовом зале описаны в протоколе исследования CPAP в родовом зале. Показанием для проведения HFNC-терапии в НО являлось наличие дыхательных нарушений с оценкой по шкале Downes 3-4 балла. Остальные характеристики респираторной поддержки, не отличались от применяемых в ретроспективном исследовании.

Описание методов статистического анализа. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы BioStat

(разработчик - AnalystSoft Inc.), IBM SPSS Statistics (разработчик - IBM Corporation) и программы STATISTICA (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) и критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, результаты представлены при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1/QL - Q3/QH). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения количественных показателей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для проверки результатов между двумя сравниваемыми парными выборками нами был применен W-критерий Уилкоксона для двух зависимых выборок. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, встречалось отличие от нормального, используемый непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За критический уровень значимости принято значение $p<0,05$. С помощью таблиц сопряженности, были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР), а также их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной использовался показатель, принимающий два значения, которые кодировались, соответственно, как 1 (да) и 0 (нет). Независимыми переменными служили качественные и количественные показатели. Модель строилась по принципу возможности

предсказания зависимой переменной, исходя из значений измеренных факторных признаков и представлялась в виде следующего уравнения:

$$d = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_{1\ldots n} \times x_{1\ldots n} + const$$

Где d – зависимая переменная, $a_{1\ldots n}$ - коэффициенты регрессии, – $x_{1\ldots n}$ независимые переменные (значения факторных признаков). Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах (центроидов) определялась при помощи коэффициента λ Уилкса. Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывались показатели ее чувствительности и специфичности. Диагностическая эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений. Для оценки диагностической значимости количественных и качественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью дискриминантного анализа, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости.

Материал всех этапов исследования включал анализ и математическую обработку 17935 единиц информации. Объем и виды исследований представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2

Объём и виды исследований

Наименование исследования	Число единиц информации
Данные анамнеза беременности и родов (16 показателей)	5248
Антропометрические и демографические данные (4 показателя)	1311
Данные клинического течения заболевания (36)	9698

Данные анализа лабораторных исследований (ОАК, СРБ, КЩС) (5 показателей)	874
Данные нейросонографии	114
Данные анализа нейротрофических факторов (3 показателя)	350
Данные церебральной оксигенации	340
Всего	17935

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОНОШЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТТН ГБУЗ СО «ЕКПЦ» ЗА 2020 ГОД

3.1 Характеристика пациентов, особенности анамнеза и клинического течения заболевания

В процессе решения поставленной задачи мы провели анализ историй болезни 201 пациента, включённых в исследование. Это были доношенные дети со сроком гестации 39 (37,1 - 40) недель, массой тела при рождении 3350 (2870-3770) гр. и длинной тела при рождении 51 (49-53) см. Выделены следующие характеристики, являющиеся известными факторами риска развития ТТН:

- в анамнезе беременности и родов – кесарево сечение – 111 (52,2%), ГСД – 59 (29,3%), бронхиальная астма у матери – 5 (2,5%) (таблица 3.1);
- в характеристике пациентов – мальчиков 126 (62,7%), пациентов из группы ранних доношенных от 37^0 до 38^6 недель - 99 (49,0%), крупных детей к сроку гестации 28 (14,0%); маловесных детей к сроку гестации 18 (9,0%) (таблица 3.2).

Выделена группа достаточно часто встречающихся признаков, не описанных до настоящего времени в исследованиях, как факторы риска ТТН: перенесённое ОРЗ матерью во время настоящей беременности – 33 (16,0%); нарушения функции щитовидной железы у матери – 30 (15,0%); подтверждённая перенесённая матерью инфекция Covid-19 во время настоящей беременности – 8 (4,0%); беременность в результате ЭКО – 24 (12,0%); длительный безводный период, более 18 часов – 16 (8,0%); дистресс плода – 44 (22,0%); дистоция плечиков – 5 (2,5%); родовозбуждение любым способом – 81 (40,3%); вакуум экстракция плода – 14 (7,0%); наложение акушерских щипцов – 7 (3,5%), ребёнок из двойни – 35 (17,5%). Выделена также группа пациентов, матерям которых проведена стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома во время беременности на фоне риска преждевременных родов – 10 (5,0%).

Таблица 3.1

Анамнез беременности и родов общей выборки пациентов (n=201)

Признак	Абс. (%)
Covid-19	8 (4,0)
ОРЗ	33 (16,0)
ГСД	59 (29,3)
Бронхиальная астма	5 (2,5)
Нарушения функции щитовидной железы	30 (15,0)
Преэклампсия	26 (13,0)
Хорионамнионит	11 (5,5)
ЭКО	24 (12,0)
Стероидная профилактика	10 (5,0)
Длительный безводный период	16 (8,0)
Дистресс плода	44 (22,0)
Дистоция плечиков	5 (2,5)
Родовозбуждение	81 (40,3)
Кесарево сечение	111 (52,2)
Вакуум-экстракция	14 (7,0)
Акушерские щипцы	7 (3,5)
Многоплодная беременности (двойня)	35 (17,5)

Таблица 3.2

Характеристика общей выборки пациентов (n=201)

Признак	Me (LQ -UQ) /Абс. (%)
ГВ (недель)	39 (37,1 - 40)
ГВ от 37^0 до 38^6 недель (ранний доношенный)	100 (49,7)
Мужской пол	126 (62,7)
Масса тела при рождении (гр)	3350 (2870-3770)
Длина тела при рождении (см)	51 (49-53)
Крупный ребёнок к сроку гестации	28 (14,0)
Ребёнок маловесный к сроку гестации	18 (9,0)

Характеристики клинических и лабораторных особенностей течения ТТН в исследуемой группе представлены в таблице 3.3. Среди особенностей клинического течения ТТН на этапе родового зала обращает на себя внимание удовлетворительная оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте (6 (6-7) и 8 (7-8) соответственно) и высокая оценка по шкале Downes в 4 (3-5) балла. Респираторная поддержка характеризовалась тем, что проведения масочной ИВЛ на этапе родового зала потребовали 23 (11,4%) пациента, а проведения CPAP в родовом зале 164 (81,6%). Всем детям, госпитализированным в ОРИТН проведён BinCPAP – 140 (69,7%). Заслуживает внимания средняя продолжительность CPAP в родовом зале – 15 (15-20) минут. Продлённая ИВЛ в ОРИТН зарегистрирована у

3 (1,5%) пациентов. Большинству новорождённых – 178 (88,6%) был установлен венозный доступ для проведения парентерального питания - 176 (87,6%) и назначения эмпирической АБТ – 68 (33,8%).

Среди особенностей лабораторных показателей стоит отметить, что анализ пуповинной крови на этапе родового зала характеризовался метаболическим ацидозом с pH 7,29 (7,24-7,35) и BE -6,2 (-4,4 – (-9,3)). Первые анализы через 6-12 часов после рождения ОАК (уровень лейкоцитов 17,5 (14,2-23) $\times 10^9$/л) и показатели СРБ (1 мг/л) были в пределах нормы.

Из маршрутизации пациентов по отделениям стоит отметить, что более половины из них госпитализированы в ОРИТН – 140 (69,7%) и находились там в течение 15,7 (9,5-21,2) часов. Ещё больше детей потребовали госпитализации в ОПН – 165 (82,1%) в течение 8 (6-10) суток. Общая же продолжительность госпитализации составила 10 (8-12) суток. В исследуемой группе зарегистрировано 3 (1,5%) случая синдрома утечки воздуха (пневмоторакс).

Отдельно стоит отметить частоту диагнозов церебрального повреждения: диагноз церебральная ишемия выставлен 173 (86,1%) пациентам при выписке, а СЭК (субэпендимальное кровоизлияние) диагностировано у 27 (13,5%) новорождённых. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ пациентов с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 4-7 баллов (средней и умеренной асфиксией при рождении) и оценкой более 7 баллов. Младенцев с низкой оценкой оказалось 182 (86,6%), из них диагноз церебральная ишемия при выписке установлен 158 пациентам (86,8%). Пациентов без асфиксии – 19 (13,4%), из них с диагнозом церебральная ишемия – 15 (78,9%). Разница в частоте церебральной ишемии в данных подгруппах статистически недостоверна (p=0,34). Диагноз церебральная ишемия лёгкой и средней степени тяжести был установлен всем пациентам ОПН - 165 (82,1%), а также небольшому количеству детей - 8 (3,9%), не госпитализированных в ОПН. УЗИ картина головного мозга новорождённых с церебральной ишемией характеризовалась наличием перивентрикулярной ишемии (ПВИ) лёгкой и средней степени тяжести.

Таблица 3.3

Особенности клинического течения ТТН общей выборки пациентов (n=201)

Признак	Me (LQ -UQ) /Абс. (%)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-7)
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)
pH	7,29 (7,24-7,35)
BE (-)	6,2 (4,4 – 9,3)
Оценка по шкале Downes (баллы)	4 (3-5)
Количество детей, потребовавших масочной ИВЛ в родовом зале	23 (11,4)
Количество детей, с проведённой CPAP-терапией в родовом зале	164 (81,6)
Продолжительность CPAP в родовом зале (мин)	15 (15-20)
Количество детей, с проведённой BinCPAP терапией в ОРИТН	140 (69,7)
Количество детей, с проведённой HFNC в НО	30 (14,9)
Количество детей, потребовавших продлённой ИВЛ в ОРИТН	3 (1,5)
Уровень лейкоцитов ($\times 10^9$/л)	17,5 (14,2-23)
Уровень СРБ (мг/л)	1 (1-1)
Количество детей, потребовавших установки любого венозного доступа	178 (88,6)
Количество детей, потребовавших установки пупочного венозного катетера	49 (24,4)
Количество детей, потребовавших установки периферического венозного катетера	150 (74,6)
Количество детей, потребовавших проведения парентерального питания	176 (87,6)
Количество детей, потребовавших проведения АБТ	68 (33,8)
Диагноз церебральная ишемия	173 (86,1)
Диагноз СЭК	27 (13,4)
Диагностирован пневмоторакс	3 (1,5)
Госпитализация в ОРИТН	140 (69,7)
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	15,7 (9,5-21,2)
Количество детей, госпитализированных в ОПН	165 (82,1)
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 (6-10)
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (8-12)

3.2 Сравнение групп пациентов

В процессе поиска оптимальной респираторной стратегии на этапе родового зала и возможности прогнозировать неблагоприятное течение заболевания, то есть попадание в ОРИТН или потребность в ИВЛ, как крайний вариант, пациенты разделены на группы в соответствии с маршрутизацией по отделениям, ГВ, а также по продолжительности CPAP-терапии в родовом зале.

Общая выборка пациентов (n=201) разделена на 9 групп:

— группа 1 – пациенты, госпитализированные из родового зала в ОРИТН (n=109);

— группа 2 – пациенты, госпитализированные из НО в ОРИТН (n=31);
— группа 3 – пациенты, госпитализированные из родового зала в НО (n=92);
— группа 4 – все пациенты, госпитализированные в ОРИТН (из родового зала и из НО) (n=140);
— группа 5 – пациенты, не поступившие в ОРИТН за время госпитализации (n=61);
— группа 6 – полностью доношенные пациенты с ГВ 39^0 – 41^6 (n=102);
— группа 7 – ранние доношенные пациенты с ГВ 37^0 – 38^6 (n=99);
— группа 8 – пациенты, с продолжительностью СРАР в родовом зале от 5 до 15 мин (n=105);
— группа 9 – пациенты, с продолжительностью СРАР в родовом зале от 20 до 30 мин (n=59).

Проведён сравнительный анализ между группами (пациенты в сравниваемых группах не пересекались):

1. группа 1 и группа 2
2. группа 1 и группа 3
3. группа 4 и группа 5
4. группа 2 и группа 5
5. группа 6 и группа 7
6. группа 8 и группа 9

При сравнении пациентов групп 1 и 2, группа пациентов, переведённых в ОРИТН из НО (группа 2) по многим параметрам, статистически значимо отличалась от группы пациентов, переведённых в ОРИТН сразу же из родового зала (группа 1) (таблица 3.4). Так изначально группа 2 характеризовалась лучшими показателями: меньше пациентов из двойни (6,5% против 22,0%, p=0,049); реже встречался дистресс плода (6,5% против 23,9%, p=0,033); меньше процент кесарева сечения (41,9%, против 63,3%, p=0,033); большей массой тела (3520 (3120-3950) против 3280 (2800-3710) гр., p=0,03); выше оценкой Апгар на 1

и 5 минуте (7 (7-8) / 8 (8-9) против 6 (5-7) / 8 (7-8) баллов соответственно, p<0,001 в обоих случаях); менее выраженной дыхательной недостаточностью с оценкой по шкале Downes (3 (3-5) против 5 (4-5) баллов, p<0,001); пациентов получивших CPAP в родовом зале в 3 раза меньше (29,0% против 97,2%, p<0,001). Но после нахождения в НО в течение нескольких часов, у этой группы пациентов наросла дыхательная недостаточность, они поступили в ОРИТН и показали более тяжёлое течение заболевания. В группе 2 АБТ получили почти в два раза больше детей (54,8% против 28,4%, p=0,006); ИВЛ проведена у 2 пациентов против 1 в группе 1, но разница статистически не значима (p=0,061); выше оказалась продолжительность госпитализации в ОРИТН (17 (14-22) против 14 (9-21) часов, p=0,037); почти все пациенты потребовали дополнительного лечения в ОПН (93,5% против 75,2%, p=0,026); общая продолжительность госпитализации оказалась выше (11 (8-13) против 10 (5-12) суток, p=0,044). Статистически не значимой оказалась разница по другим факторам риска, лабораторным показателям, продолжительности CPAP в ОРИТН и частоте диагнозов поражения ЦНС (p>0,05).

Таблица 3.4

Сравнительные характеристики пациентов группы 1, госпитализированных из родового зала в ОРИТН (n=109) и пациентов группы 2, госпитализированных из НО в ОРИТН (n=31)

Признак	Группа 1 (n=109) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа 2 (n=31) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
Дистресс плода	26 (23,9)	2 (6,5)	0,033*
Кесарево сечение	69 (63,3)	13 (41,9)	0,033*
Многоплодная беременность (двойня)	24 (22,0)	2 (6,5)	0,049*
ГВ (недель)	38,6 (37-40)	39,1 (41,1-38)	0,181
ГВ 37^0 - 38^6 недель (ранний доношенный)	55 (50,5)	12 (39,0)	0,248
Мужской пол	63 (58,0)	23 (74,0)	0,098
Масса тела при рождении (гр)	3280 (2800-3710)	3520 (3120-3950)	0,037*
Длина тела при рождении (см)	51 (49-53)	52 (50-54)	0,12
Крупный ребёнок к сроку гестации	13 (12,0)	6 (19,4)	0,287
Ребёнок маловесный к сроку гестации	8 (7,3)	1 (3,2)	0,41
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	6 (5-7)	7 (7-8)	<0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8 (7-8)	8 (8-9)	<0,001*
pH	7,28 (7,24-7,34)	7,3 (7,28-7,39)	0,059

BE (-)	6,5 (4,6-9,3)	5,2 (3,5-8,4)	0,108
Оценка по шкале Downes	5 (4-5)	3 (3-5)	<0,001*
Количество детей, с проведённой CPAP-терапией в родовом зале	106 (97,2)	9 (29,0)	<0,001*
Продолжительность BinCPAP в ОРИТН (ч)	7 (5-12)	9,5 (6-12)	0,064
Количество детей, потребовавших продлённой ИВЛ в ОРИТН	1 (0,9)	2 (6,4)	0,061
Количество детей, потребовавших проведения АБТ	31 (28,4)	17 (54,8)	0,006*
Диагноз церебральная ишемия	92 (84,4)	28 (90)	0,406
Диагноз СЭК	12 (11,0)	4 (13,0)	0,77
Пневмоторакс	2 (1,8)	1 (3,2)	0,637
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	14 (9-21)	17 (14-22)	0,037*
Количество детей, госпитализированных в ОПН	82 (75,2)	29 (93,5)	0,026*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 (6-10)	9 (7-11)	0,527
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (5-12)	11 (8-13)	0,044*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При сравнительном анализе пациентов групп 1 и 3, пациенты, госпитализированные из родового зала в ОРИТН (группа 1) по многим параметрам, ожидаемо оказались тяжелее пациентов, госпитализированных из родового зала в НО (группа 3) (таблица 3.5). Пациенты в группе 1 чаще рождались путём кесарева сечения (63,3% против 45,7%, p=0,012); имели ниже оценку по шкале Апгар на 1 минуте (6 (5-7) против 7 (6-7) баллов, p=0,015) и 5 минуте (8 (min5 - max9) против 8 (min6 - max10) баллов, p=0,033); более высокую оценку по шкале Downes (5 (4-5) против 3 (2-4) баллов, p<0,001). Детям из группы 1 чаще требовалось проведение респираторной поддержки в родовом зале: ИВЛ маской (16,5% против 5,4%, p=0,014); CPAP (97,2% против 63%, p<0,001). О тяжести течения заболевания в группе 1 говорит больший процент потребности в установке венозного доступа (92,7% против 83,7%, p=0,047), и пупочного катетера в частности (34,9% против 12%, p<0,001). Продолжения лечения в условиях ОПН потребовало больше пациентов из группы 3 (90,2% против 75,2%, p=0,006). Рост числа таких пациентов в группе 3 объясняется наличием в ней детей из группы 2 (n=31), поступивших в ОРИТН из НО и показавших самое тяжёлое течение заболевания.

Статистически не значимой оказалась разница по другим факторам риска, лабораторным показателям, проценту диагнозов поражения ЦНС, и общей продолжительности госпитализации (p>0,05).

Таблица 3.5

Сравнительные характеристики пациентов группы 1, госпитализированных из родового зала в ОРИТН (n=109) и пациентов группы 3, госпитализированных из родового зала в НО (n=92)

Признак	Группа 1 (n=109) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа 3 (n=92) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
Кесарево сечение	69 (63,3%)	42 (42,7%)	0,012*
ГВ (недель)	38,6 (37-40)	39 (37,2-40)	0,727
Мужской пол	63 (58%)	63 (68,5%)	0,119
Масса тела при рождении (гр)	3280 (2800-3710)	3390 (3010-3795)	0,26
Длина тела при рождении (см)	51 (49-53)	52 (50-54)	0,235
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	6 (5-7)	7 (6-7)	0,014*
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8 (7-8) (min5-max9)	8 (7-8) (min6-max10)	0,033*
pH	7,28 (7,24-7,34)	7.3 (7.24-7.35)	0.306
BE (-)	6,5 (4,6-9,3)	5.8 (4-8.9)	0.252
Оценка по шкале Downes	5 (4-5)	3 (2-4)	<0,001*
Количество детей, потребовавших масочной ИВЛ в родовом зале	18 (16,5)	5 (5,4)	0,014*
Количество детей, с проведённой CPAP-терапией в родовом зале	106 (97,2)	58 (63,0)	<0,001*
Количество детей, потребовавших установки любого из венозных доступов	101 (93,0)	77 (84,0)	0,047*
Количество детей, потребовавших установки пупочного венозного катетера	38 (35,0)	11 (12,0)	<0,001*
Количество детей, госпитализированных в ОПН	82 (75,2)	83 (90,0)	0,006*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 (6-10)	8 (6-10)	0.903
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (5-12)	10 (8-13)	0.07

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При сравнении всех пациентов, госпитализированных в ОРИТН (группа 4) и пациентов, не попавших в ОРИТН за время госпитализации (группа 5), также обнаружены значимые различия (таблица 3.6). В анамнезе пациентов группы 5 в 2 раза выше оказалась частота ОРЗ во время беременности (24,6% против 12,9%, p=0,039). Стоит отметить, что количество пациентов маловесных к сроку гестации

в обеих группах статистически не различалось (p=0,057). В группе 4 дыхательная недостаточность была тяжелее с оценкой по шкале Downes (4 (4-5) против 2 (2-3) баллов, p<0,001); выше частота установки пупочного катетера (32,1% против 6,6%, p<0,001) и потребность в парентеральном питании (91,4% против 78,7%, p=0,012). Статистически значимой разницы по другим факторам риска, объёму помощи в родовом зале, лабораторным показателям, частоте диагнозов поражения ЦНС, и продолжительности госпитализации в отделениях не обнаружено (p>0,05).

Таблица 3.6

Сравнительные характеристики пациентов группы 4 – всех пациентов, госпитализированные в ОРИТН (из родового зала и из НО) (n=140) и группы 5, пациентов, не поступавших в ОРИТН за время госпитализации (n=61)

Признак	Группа 4 (n=140) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа 5 (n=61) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ОРЗ	18 (13,0)	15 (25,0)	0,039*
ГВ (недель)	39 (37,1-40)	38 (37,1-39,6)	0,382
Мужской пол	86 (61,0)	40 (65)	0,576
Масса тела при рождении (гр)	3350 (2870-3890)	3360 (2870-3690)	0,643
Длина тела при рождении (см)	51 (49-53)	52 (48-53)	0,854
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	7 (6-7)	6 (5-7)	0,18
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8 (7-8) (min5-max10)	8 (7-8) (min6-max9)	0,099
pH	7,29 (7,24-7,35)	7,3 (7,21-7,35)	0,872
BE (-)	6,3 (4,5-9,1)	6,1 (4,2-9,9)	0,818
Оценка по шкале Downes	4 (4-5)	2 (2-3)	<0,001*
Количество детей, потребовавших установки пупочного венозного катетера	45 (32,0)	4 (6,6)	<0,001*
Количество детей, потребовавших проведения парентерального питания	128 (91,4)	48 (78,7)	0,012*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 (6-10)	8 (6-10)	0,587
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (7-12)	10 (8-12)	0,61

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При сравнении пациентов группы 2, госпитализированных из НО в ОРИТН и пациентов группы 5, не поступивших в ОРИТН, обнаружены значимые статистические отличия (таблица 3.7). Изначально большую тяжесть

продемонстрировали пациенты группы 5: выше частота дистресса плода (26,2% против 6,5%, p=0,024); выше частота вакуум экстракции (7,5% и 0, p=0,05); ниже оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте (6 (5-7) против 7 (7-8) баллов, p<0,001 и 8 (7-8) против 8 (8-9) баллов, p<0,001 соответственно). Несмотря на то, что оценка по шкале Downes в группе 2 оказалась выше (3 (3-5) против 2 (2-3) баллов, p<0,001), CPAP-терапия в родовом зале проведена меньшему числу пациентов (29,0% против 80,3%, p<0,001). На этапе НО равное количество детей из обеих групп (29,0% и 32,0%) получили респираторную помощь HFNC, но продолжительность терапии оказалась короче в группе 2 (2 (1-3) против 8 (5,5-11,5) часов, p<0,001). В процессе нарастания тяжести состояния, пациенты группы 2 чаще нуждались в установке пупочного катетера (22,6% против 6,6%, p=0,025); и назначении АБТ (54,8% против 32,8%, p=0,041). Общая продолжительность госпитализации и госпитализации в ОПН у пациентов группы 2 была выше, но без статистически значимой разницы. Также не обнаружено отличий по другим факторам риска, лабораторным показателям и частоте диагнозов поражения ЦНС (p>0,05).

Таблица 3.7

Сравнительные характеристики пациентов группы 2, госпитализированных из НО в ОРИТН (n=31) и группы 5, пациентов, не поступавших в ОРИТН за время госпитализации (n=61)

Признак	Группа 2 (n=31) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа 5 (n=61) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
Дистресс плода	2 (6,5)	16 (26,0)	0,024*
Кесарево сечение	13 (41,9)	29 (47,0)	0,61
ГВ (недель)	39,1 (41,1-38)	38 (37,1-39,6)	0,092
Мужской пол	23 (74)	40 (65,0)	0,4
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	7 (7-8)	6 (5-7)	<0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8 (8-9) (min6-max10)	8 (7-8) (min6-max9)	<0,001*
pH	7,3 (7,28-7,39)	7,3 (7,21-7,35)	0,137
BE (-)	5,2 (3,5-8,4)	6,1 (4,2-9,9)	0,326
Оценка по шкале Downes	3 (3-5)	2 (2-3)	<0,001*
Количество детей, с проведённой CPAP-терапией в родовом зале	9 (29,0)	49 (80,3)	<0,001*
Количество детей, с проведённой HFNC в	9 (29,0)	21 (32,0)	0,71

НО			
Продолжительность HFNC в НО в (ч)	2 (1-3)	8 (5,5-11,5)	<0,001*
Количество детей, потребовавших установки пупочного венозного катетера	6 (19,4)	4 (6,6)	0,025*
Количество детей, потребовавших проведения АБТ	17 (54,8)	20 (33,0)	0,041*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	9 (7-11)	8 (6-10)	0,353
Общая продолжительность госпитализации (сут)	11 (8-13)	10 (8-12)	0,292

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При описании основной группы исследования выявлено, что по гестационному возрасту около половины пациентов относятся к категории ранних доношенных. Сравнительный анализ группы 7 – ранних доношенных пациентов с ГВ 37^0 – 38^6 (n=99) показал значимые отличия от группы 6 – пациентов с ГВ 39^0 – 41^6 (n=102) (таблица 3.8). Так, в группе 7 меньшее количество мальчиков (51,5% против 74,5%, p=0,001); беременность наступала чаще в результате ЭКО (20,2% против 2,9%, p<0,001); стероидная профилактика матери во время беременности проводилась чаще (8,1% против 1,0%, p=0,015); реже регистрировался длительный безводный период (4,0% против 11,8%, p=0,043). В группе 7 наблюдалось меньше интранатальных факторов риска: дистресс плода (12,1% против 32,4%, p=0,001); вакуум-экстракция (3,0% против 11,8%, p=0,018); наложение акушерских щипцов (0 против 6,9%, p=0,008). Уровень лейкоцитов в группе ранних доношенных оказался значимо ниже (16,5 (13,6-22) против 19,6 (15,2-24,1) $\times 10^9$/л, p=0,004), хотя и в обоих случаях находился в пределах нормальных значений. Пациенты группы 6 потребовали более частого назначения АБТ (43,0% против 25,3%, p=0,008). Маловесных к сроку гестации оказалось больше в группе ранних доношенных (14,0% против 4,0%, p=0,011). Все пациенты из двойни (n=34) оказались в группе 7 (p<0,001). Остальные пренатальные и интранатальные факторы риска чаще встречались в группе полностью доношенных детей.

О тяжести течения заболевания в группе ранних доношенных говорят следующие результаты: выше частота диагноза церебральная ишемия (94,0%

против 78,4%, p=0,002); процент пациентов, госпитализированных в ОПН (92,0% против 72,5%, p<0,001); продолжительность нахождения в ОПН (9 (7-11) против 7 (6-9) суток, p<0,001); общая продолжительность госпитализации (11 (9-14) против 9 (5-11) суток, p<0,001).

Таблица 3.8

Сравнительные характеристики группы 6 - пациенты с ГВ 39^0 – 41^6 (n=102) и группы 7 - ранние доношенные пациенты ГВ 37^0 – 38^6 (n=99)

Признак	Группа 6 (n=102) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа 7 (n=99) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ЭКО	3 (2,9)	20 (20,2)	<0,001*
Стероидная профилактика	1 (1,0)	8 (8,1)	0,015*
Длительный безводный период	12 (11,8)	4 (4,0)	0,043*
Дистресс плода	33 (32,4)	12 (12,1)	0,001*
Вакуум-экстракция	12 (11,8)	3 (3,0)	0,018*
Акушерские щипцы	7 (6,9)	0	0,008*
Многоплодная беременность (двойня)	0	34 (34,3)	<0,001*
Мужской пол	76 (74,0)	51 (51,0)	0,001*
Масса тела при рождении (гр)	3605 (3350-3900)	2910 (2570-3360)	<0,001*
Длина тела при рождении (см)	53 (51-54)	50 (47-52)	<0,001*
Ребёнок маловесный к сроку гестации	4 (3,9)	14 (14,1)	0,011*
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	6 (6-7)	7 (6-7)	0,66
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	8 (7-8)	8 (7-8)	0,354
pH	7,28 (7,2-7,35)	7,3 (7,26-7,35)	0,103
BE (-)	7,1 (4,7-9,4)	5,7 (4,1-8,3)	0,087
Уровень лейкоцитов ($\times 10^9$/л)	19,6 (15,2-24,1)	16,5 (13,6-21,9)	0,004*
Количество детей, потребовавших проведения АБТ	44 (43,1)	25 (25,3)	0,008*
Диагноз церебральная ишемия	80 (78,4)	93 (93,9)	0,002*
Диагноз СЭК	10 (9,8)	17 (17,2)	0,126
Пневмоторакс	3 (2,9)	0	0,086
Госпитализация в ОРИТН	73 (71,6)	66 (66,7)	0,452
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	16 (10-22)	15,7 (9-21)	0,762
Количество детей, госпитализированных в ОПН	74 (72,5)	91 (91,9)	<0,001*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	7 (6-9)	9 (7-11)	<0,001*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	9 (5-11)	11 (9-14)	<0,001*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Продолжительность CPAP-терапии в родовом зале, характеризовалась длительностью от 5 до 30 мин. Проведено сравнение пациентов группы 8, с продолжительностью CPAP в родовом зале 5-15 мин и группы 9 с продолжительностью CPAP 20-30 мин (таблица 3.9). Группа 8 показала более тяжёлое течение заболевания: все 3 ребёнка потребовавшие проведения ИВЛ, оказались в «группе 8», но без статистически значимой разницы (p=0,19); выше частота установки венозных доступов (92,4% против 81,4%, p=0,034); а также, потребность в парентеральном питании (92,4% против 76,3%, p=0,004). По частоте госпитализации в ОРИТН, диагнозам церебрального повреждения и продолжительности госпитализации значимых различий не обнаружено (p>0,05).

Таблица 3.9

Сравнительные характеристики группы 8 - пациенты, с продолжительностью CPAP в родовом зале от 5 до 15 мин (n=105) и группа 9 - пациенты, с продолжительностью CPAP от 20 до 30 мин (n=59)

Признак	Группа 8 (n=105) Me (LQ -UQ) /Абс.(%)	Группа 9 (n=59) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	p
Количество детей, потребовавших продлённой ИВЛ в ОРИТН	3 (2,8)	0	0,191
Количество детей, потребовавших установки любого из венозных доступов	97 (92,4)	48 (81,4)	0,034*
Количество детей, потребовавших проведения парентерального питания	97 (92,4)	45 (76,3)	0,004*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

С целью более углублённой характеристики группы 2 (n=31), ниже приведено описание клинического случая одного из пациентов. Мальчик Б родился 27.03.2020 от 2 беременности, 2 самостоятельных родов в ГВ 39 недель, с весом 3340. В родовом зале оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Ребёнка выложили на грудь матери, однако через 20 мин врач-неонатолог обратил внимание на стонущий характер дыхания ребёнка и переместил его на открытое реанимационное место. После осмотра дыхательные нарушение у новорождённого оценены на 3 балла по шкале Downes (стон слышен на расстоянии и тахипноэ до 80 раз в минуту, при отсутствии цианоза, раздувания крыльев носа и ослабления дыхания при аускультации). Неонатологом принято

решение о наблюдении ребёнка в условиях родового зала, без респираторной поддержки. Через 2 часа поле рождения мальчик переведён в палату интенсивной терапии (ПИТ) неонатального отделения, с прежним уровнем ДН. В условиях ПИТ в течение 1 часа нарушения дыхания усилились до 4 баллов по шкале Downes. Начато проведение инфузионной терапии через периферический венозный катетер и HFNC-терапии. Несмотря на проводимое лечение, в течение 4 часов наблюдалась отрицательная динамика по ДН. Ребёнок осмотрен реаниматологом и переведён в ОРИТН, где начата терапия BinCPAP, продолжение инфузионной терапии с предварительным диагнозом транзиторное тахипноэ у новорождённого. Обращало на себя внимание угнетение и быстрая истощимость рефлексов новорождённо, а также мышечная гипотония. Рентгенологическая картина характеризовалась равномерным снижением пневматизации в лёгких без очаговых изменений. В первичных лабораторных данных 15,6 $\times 10^9$/л лейкоцитов и неизменённой формулой, и СРБ – 1 мг/мл. Газовый состав крови характеризовался умеренным метаболическим ацидозом без респираторного компонента с pH – 7,30, BE – (-4,8) и pCO2 – 42 мм.рт.ст. Ребёнку начато зондовое кормление по 10 мл грудного молока, однако на протяжении первых суток отмечались эпизоды срыгивания. Учитывая стойкую дыхательную недостаточность, энтеральную недостаточность, не исключалось течение врождённой инфекции и ребёнку назначена эмпирическая АБТ после забора крови на бактериальный посев. Продолжительность BinCPAP составила 16 часов, с купированием дыхательных нарушений и переводом в ОПН через 38 часов нахождения в ОРИТН. Длительность госпитализации в ОПН составила 10 дней, из которых только к 7 суткам удалость достичь полного объёма энтерального кормления. На 3 сутки после получения повторных данных ОАК, СРБ, отрицательного ПКТ и бактериального посева крови, инфекционный диагноз у новорождённого исключён и проведена отмена АБТ. Учитывая сохраняющуюся неврологическую симптоматику, выполнено исследование НСГ, где выявлена картина перивентрикулярной ишемии лёгкой степени. После осмотра детским неврологом ребёнку установлен диагноз церебральная ишемия лёгкой степени

тяжести. В итоге общая продолжительность госпитализации составила 12 суток, ребёнок выписался домой на грудном вскармливании с убавкой в весе в 7%.

3.3 Моделирование способа прогнозирования течения ТТН на основании ретроспективного исследования

На основании проанализированных нами данных проведённого ретроспективного исследования, создан способ прогнозирования вероятности течения ТТН у доношенных на этапе родового зала с целью своевременной госпитализации в ОРИТН. Проведён анализ 194 пациентов (7 исключены из анализа за неполноту данных) по 35 переменным. В результате, прогностически значимыми выделено 3 переменных с коэффициентами функции классификации и константой.

Прогнозирование течения ТТН у доношенных новорождённых осуществляется на этапе родового зала при развитии первичных дыхательных нарушений на основании клинических данных. Для этого проводят оценку тяжести дыхательных нарушений по шкале Downes в баллах, учитывают оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минуте в баллах, и по формуле рассчитывают дискриминантную функцию:

$$d = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + a_3 \times x_3 + const,$$

где $a_1 = 0{,}458$; $a_2 =$ -0,906; $a_3 =$ -1,865 – расчетные коэффициенты функции классификации; $const = 10{,}636$;

$x_1 -$ оценка по шкале Апгар на 1 минуте, в баллах;

$x_2 -$ оценка по шкале Апгар на 5 минуте, в баллах;

$x_3 -$ Оценка по шкале Downes, в баллах.

При d < 0 прогноз неблагоприятный - высока вероятность госпитализации пациента в ОРИТН. При d > 0 прогноз благоприятный - вероятность госпитализации в ОРИТН низкая. Проверка представленного прогностического метода перекрёстным способом на той же выборке пациентов (n=194) показала свою эффективность в 80,9% случаях.

На рисунке 3.1 представлена графическое выражение чувствительности - 82,5%, и специфичности - 80,3% прогноза в виде ROC кривых.

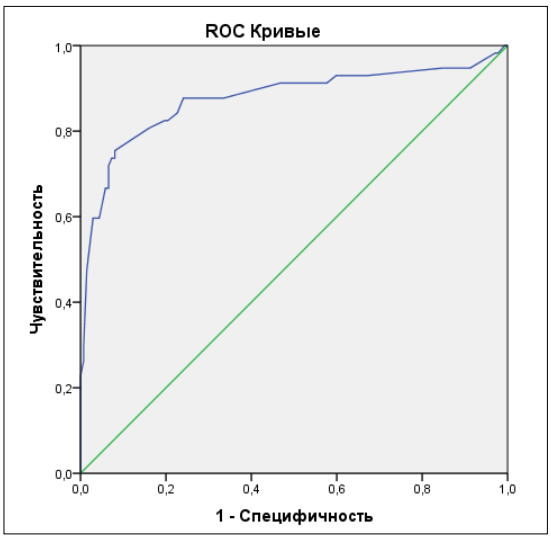


Рисунок 3.1. ROC кривые. Площадь под кривой 0,876; стандартная ошибка 0,34; асимптотический 95% ДИ 0,8 - 0,942.

Новизна способа прогнозирования. Взаимосвязь совокупной оценки ребёнка по традиционной шкале Апгар и шкале оценки дыхательных нарушений Downes с прогнозом тяжести течения ТТН прослежена впервые.

Преимущества способа прогнозирования:

1. осуществляется в момент развития первичных дыхательных нарушений на этапе родового зала в течение нескольких минут;
2. не травматичен для новорождённого;
3. не требует специальных приспособлений, забора биологического материала и дорогостоящих реактивов, а также специальной подготовки и может быть выполнен средним медицинским персоналом (например, медицинской сестрой или акушеркой);
4. с высокой точностью в 80,9% позволяет своевременно провести необходимые лечебные мероприятия, снизив тяжесть течения ТТН, и избежав возможных осложнений.

Таким образом, предлагаемый способ уже на этапе родового зала позволяет прогнозировать течения ТТН и определять отделение госпитализации, избрать тем самым адекватную тактику лечения, уменьшить тяжесть течения ТТН.

Разработанную прогностическую модель, возможно, внедрить в практику родильных домов и перинатальных центров, с целью прогнозирования тяжести течения ТТН и риска госпитализации в ОРИТН.

Патент: Kovtun O.P., Shestak. E.V. A method for predicting the course of transient tachypnea in newborns in term infants. Patent RU № 2766813; 15.03.2022.

Учитывая высокий уровень цифровизации МО в настоящее время, на платформе программы Microsoft Excel мы создали онлайн калькулятор данного способа прогнозирования (рисунок 3.2).

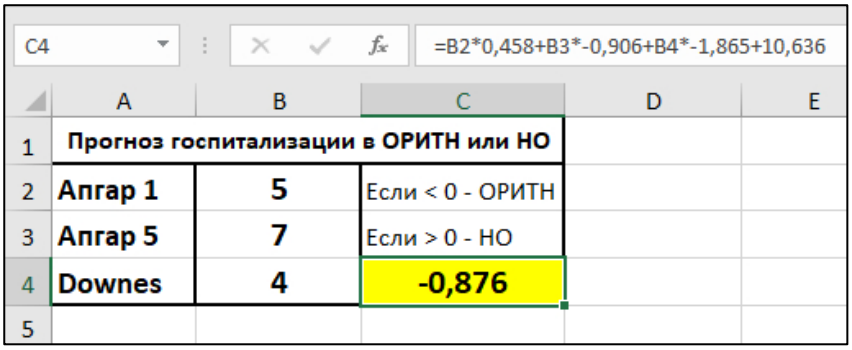


Рисунок 3.2. Вид онлайн калькулятора прогноза на персональном компьютере

При внесении в необходимые графы баллов по шкале Апгар на 1 и 5 минуте и оценке по шкале Downes встроенная формула рассчитывает вероятность отделения госпитализации (ОРИТН или НО) с заявленной точностью. Аналогичный онлайн калькулятор применим и на мобильном устройстве - смартфоне или планшете (рисунок 3.3).

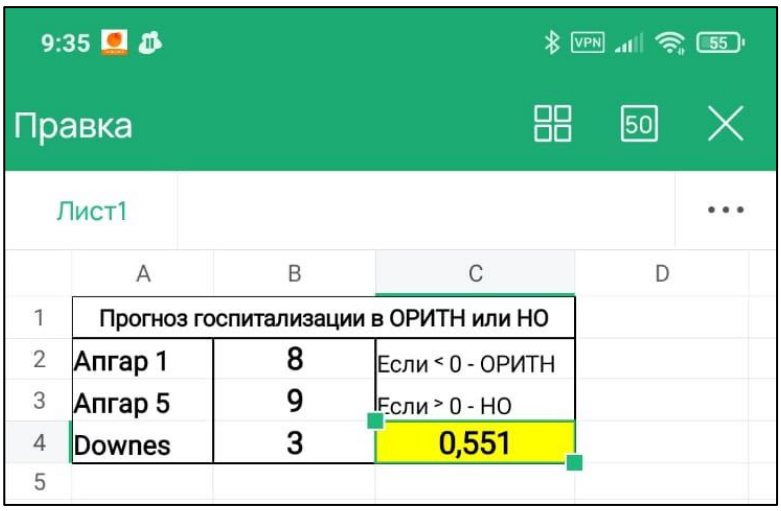


Рисунок 3.3. Вид онлайн калькулятора прогноза на мобильном устройстве

3.4 Резюме по результатам ретроспективного исследования

По результатам настоящего исследования частота ТТН оказалась достаточно высокой - 6,5% только среди доношенных детей. Такой рост заболеваемости мы связываем с более высокой частотой прегравидарных, пренатальных и интранатальных факторов риска в условиях перинатального центра. Анализ общей группы пациентов показал наличие таких известных факторов риска, как родоразрешение путём кесарева сечения; нарушения функции щитовидной железы у матери; ГСД; большого числа пациентов из группы ранних доношенных от 37^0 до 38^6 недель; преобладание мужского пола; крупных и маловесных детей к гестационному возрасту.

Проведённое исследование показало, что ТТН у доношенных детей, вносит существенный вклад в работу интенсивных отделений перинатального центра. Это утверждение доказывают перечисленные ниже данные.

1. Более высокий процент пациентов с ТТН – 6,4% среди доношенных новорождённых в сравнении с 0,2-0,6% большинства известных исследований [111, 176].
2. Высокая потребность пациентов с ТТН в респираторной поддержке (81,4%) CPAP, HFNC и ИВЛ, среди которых: ИВЛ маской в родовом зале - 11,4%, CPAP в родовом зале - 81,6%, CPAP в ОРИТН- 69,7%, HFNC в НО – 14,9%, интубация и ИВЛ в ОРИТН – 1,5% (n=3).
3. Высокая частота инвазивных манипуляций, таких ка установка венозных доступов (88,6%), как центральных (24,4%), так и периферических (74,6%), проведения парентерального питания (87,6%), а также назначения эмпирической АБТ (33,8%).
4. Высокая частота диагноза церебральная ишемия, который установлен 173 (86,1%) пациентам; а СЭК диагностирован у 27 (13,5%) пациентов. При этом анализ показал, что частота регистрации церебрального повреждения у пациентов с ТТН не зависит от наличия в анамнезе средней и умеренной асфиксии при рождении.

5. Высокая частота госпитализации пациентов с ТТН в ОРИТН – 69,7% и ОПН – 82,1%.
6. Продолжительная госпитализация пациентов с ТТН, которая составила в среднем 10 суток, в отличие от 2-3 суток пребывания в родильном доме здоровых доношенных пациентов.

В структуре пациентов с ТТН отдельно заслуживает внимание категория ранних доношенных детей. Они характеризовались большей потребностью и продолжительностью госпитализации в ОПН, увеличении сроков общей госпитализации до 11 суток, по сравнению 9 сутками у полностью доношенных с ТТН, и более высоким процентом диагноза церебральная ишемия при выписке.

По признаку маршрутизации, выявлена группа пациентов с наиболее тяжёлым клиническим течением ТТН по большинству критериев – дети, госпитализированные из НО в ОРИТН. Анализ показал, что важным отличием данной группы явилось отсутствие у большинства пациентов CPAP-терапии на этапе родового зала при оценке дыхательных нарушений по шкале Downes 3 балла.

Анализ респираторной поддержки на всех этапах госпитализации показал высокую гетерогенность в подходах врачей к избранию тактики лечения. Прослеживается вариабельность в оценке тяжести дыхательной недостаточности по шкале Downes и проведении CPAP-терапии на этапе родового зала:

1. при средней оценке ДН у пациентов ОРИТН – 4 балла по шкале Downes, CPAP проведён в 97,2%;
2. при средней оценке ДН у детей, не госпитализированных ОРИТН – 2 балла по шкале Downes, CPAP в родовом зале проведён 80,3%;
3. новорождённые, госпитализированные из НО в ОРИТН – оценены в 3 балла по шкале Downes, но CPAP в родовом зале получили только 29,0% детей.

В связи с этим, не исключена недооценка состояния и тяжести ДН пациентов на этапе родового зала при оценке 3 балла по шкале Downes, а также избыточность в выставлении показаний и проведении респираторной терапии у

пациентов с оценкой по шкале Downes в 2 балла. Также анализ продолжительности CPAP на этапе родового зала показал более высокую тяжесть клинического течения ТТН в группе с меньшей продолжительностью CPAP терапии в 5-15 минут.

Разработанный метод прогнозирования риска госпитализации в ОРИТН показывает, что оценка по вышеуказанной шкале Downes в сочетании с традиционной шкалой Апгар является высокочувствительным критерием.

На основании выводов ретроспективного исследования, разработан протокол CPAP-терапии на этапе родового зала, в основу которого легли следующие принципы:

1. определить показанием для начала CPAP-терапии в родовом зале оценку ДН по шкале Downes ≥ 3 баллов;
2. увеличить минимальную продолжительность CPAP-терапии до 20 минут;
3. в основе оценки эффективности CPAP-терапии на этапе родового зала определить оценку ДН по шкале Downes.

Учитывая обнаруженную нами в ходе исследования высокую частоту регистрации пациентов с диагнозами церебрального повреждения, принято решение провести углублённый анализ взаимосвязи ТТН и патологии ЦНС. С этой целью были использованы дополнительные методы исследования: мониторинг ЦО и анализ нейротрофических факторов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛА CPAP-ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ РОДОВОГО ЗАЛА У НОВОРОЖДЁННЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМ ТАХИПНОЭ

4.1 Протокол CPAP-терапии

В рамках исследования в работу ЕКПЦ введён протокол CPAP-терапии в родовом зале доношенных новорождённых с ТТН.

Показания: клиническая картина ТТН с развитием дыхательных нарушений и оценкой по шкале Downes 3 - 6 баллов в течение 60 минут после рождения.

Методика: датчик сатурации необходимо фиксировать на правой кисти. Аппарат респираторной поддержки Neopuff™ или встроенный в ОРС, Т-образный реанимационный дыхательный контур; с помощью лицевой маски с переходом на MnCPAP в течение 5 минут (с помощью ЭТТ № 2,5, введённой в носовой ход, до уровня носоглотки, с фиксацией лейкопластырем). Стартовые параметры CPAP: MAP - 8 смH2O, FiO_2-0.21. Далее возможна корректировка FiO2 ступенчато на 10–20% в сторону как увеличения, так и снижения концентрации кислорода для поддержания сатурации крови, измеренной на правой руке, до значений ≥ 91%. В течение 5 минут CPAP необходимо установить орогастральный зонд Ch/Fr № 8, оставить открытым. Установить датчик температуры в подмышечную область. Во время проведения респираторной поддержки врач находится рядом с пациентом, следует протоколу (рисунок 4.1).

Алгоритм: на 20 минуте проведения MnCPAP ДН ребёнка оценивается по шкале Downes:

— если < 3 баллов, то ЭТТ извлекается из носа, ребёнок отлучается от респираторной поддержки, и в течение 5 минут врач проводит наблюдение за ребёнком:
  - если в течение 5 минут без респираторной поддержки ДН < 3 баллов, не нарушено состояние по другим органам и системам, то ребёнок переводится в НО;

- если в течение 5 минут без респираторной поддержки симптомы ДН возобновились до оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов, то врач вновь проводит MnCPAP по описанной выше технологии;

— если на 20 минуте проведения MnCPAP дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне - 3-5 баллов по шкале Downes, MnCPAP проводится дальше, методика не меняется;

— если на 20 минуте ДН с 3-4 баллов наросла до 5 баллов и более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ);

— если изначально ДН оценена в 6 баллов по шкале Downes и сохраняется 6 баллов или более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ).

На 40 минуте проводится такая же оценка состояния и действия, как и на 20 минуте.

На 60 минуте проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 и 40 минуте, но, если дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне или нарастают, ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержки (CPAP или ИВЛ).

Если по каким-либо причинам приходится прервать проведение CPAP на этапе родового зала (например, необходимо освободить операционную для проведения следующего родоразрешения), ребёнок оценивается по тем же принципам и транспортируется в ОРИТН или НО.

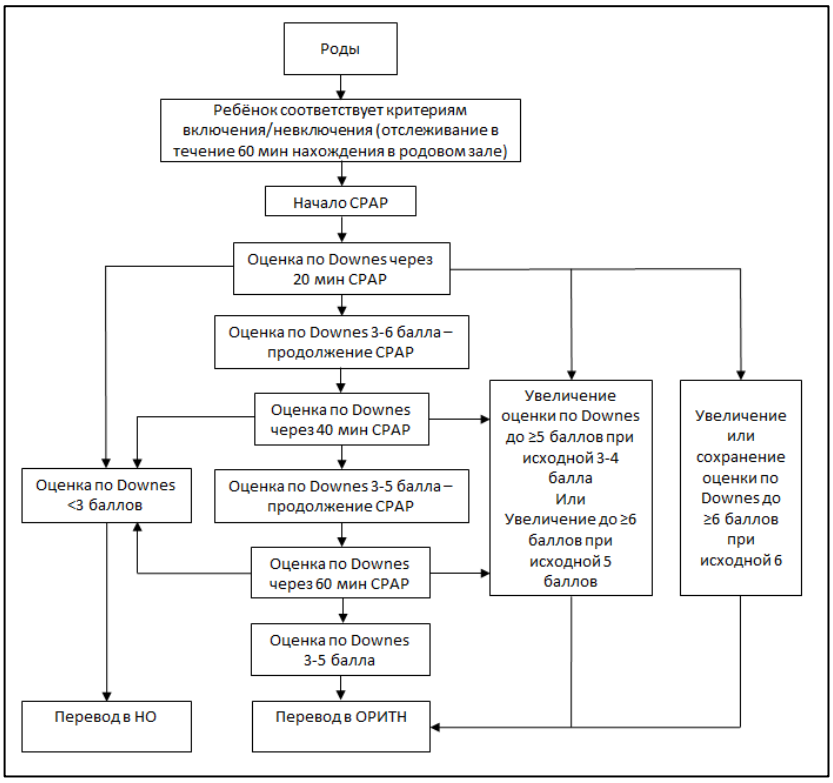


Рисунок 4.1. Протокол проведения CPAP в родовом зале

4.2 Сравнительная характеристика пациентов ретроспективного и проспективного периодов исследования

Для оценки эффективности и безопасности разработанного нами протокола CPAP-терапии на этапе родового зала (далее Протокол) для лечения ТТН проведено сравнение пациентов двух групп: группа 2020 года - до введения Протокола и группа 2021 года - после введения Протокола. Данные сравнительного анализа представлены в таблицах 4.1, 4.2, 4.3. При сопоставлении двух групп не отмечено достоверных различий в анамнезе беременности и родов, по большинству исследуемых критериев (p>0,05), кроме Covid-19 и родовозбуждения (таблица 4.1). Так, в группе 2020 частота родовозбуждений оказалась в 1,5 раза выше, чем в группе 2021 (40,3% против 27,0%, p=0,014), а частота регистрации новой коронавирусной инфекции, перенесённой матерью ребёнка во время беременности, напротив, выше во 2й группе, более чем в 3 раза (13,5% против 4,0%, p=0,02). Стоит отметить, что частота таких материнских факторов риска ТТН как ГСД, болезни щитовидной железы, бронхиальная астма,

а также родоразрешение путём кесарева сечения, что является ведущим фактором риска развития ТТН, в группах достоверно не различалась (p>0,05). После подтверждения безопасности и эффективности разработанного нами метода CPAP-терапии он введён в работу ГБУЗ СО ЕКПЦ приказом главного врача на постоянной основе (Приказ №147 от 11.03.2022). Так же подана заявка на оформление патента «Способ неинвазивной респираторной CPAP-терапии транзиторного тахипноэ у новорождённых на этапе родового зала», приоритетная справка на патент регистрационный № 2022110634 (входящий № 022425), дата поступления 19.04.2022.

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика анамнеза беременности и родов пациентов группы 2020 (n=201) и группы 2021 (n=126)

Признак	Группа 2020 (n=201) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	Группа 2021 (n=126) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	p
Covid-19	8 (4,0)	17 (13,5)	0,02*
ОРЗ	33 (16,4)	12 (9,5)	0,07
Бронхиальная астма	5 (2,5)	1 (0,8)	0,26
Нарушения функции щитовидной железы	30 (14,9)	24 (19,0)	0,32
ГСД	59 (29,4)	49 (38,9)	0,074
Преэклампсия	29 (12,9)	10 (7,9)	0,16
Хорионамнионит	11 (5,5)	3 (2,4)	0,17
ЭКО	24 (11,9)	14 (11,1)	0,82
Многоплодная беременность (двойня)	35 (17,4)	13 (10,3)	0,07
Стероидная профилактика	10 (5,0)	2 (1,6)	0,11
Длительный безводный период	16 (8,0)	10 (7,9)	0,99
Дистресс плода	44 (21,9)	32 (25,4)	0,46
Дистоция плечиков	5 (2,5)	1 (0,8)	0,26
Родовозбуждение	81 (40,3)	34 (27,0)	0,014*
Кесарево сечение	111 (55,2)	79 (62,7)	0,18
Вакуум-экстракция	14 (7,0)	8 (6,3)	0,82
Акушерские щипцы	7 (3,5)	2 (1,6)	0,3

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Сравнительный анализ общих характеристик исследуемых групп (таблица 4.2) не показал достоверных различий по ГВ, массе тела при рождении и полу (p>0,05).

Таблица 4.2

Общая сравнительная характеристика пациентов группы 2020 (n=201) и группы 2021 (n=126)

Признак	Группа 2020 (n=201) Me (LQ -UQ) / Абс. (%)	Группа 2021 (n=126) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	p
ГВ (недель)	39 (37-40)	39 (38-39)	0,81
Масса тела при рождении (гр)	3350 (2870-3770)	3460 (3100-3700)	0,09
Мужской пол	126 (62,7)	77 (61,1)	0,77

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Данные анализа сравнительной характеристики исследуемых групп по клиническим особенностям приведены в таблице 4.3. На этапе родового зала между группами нет отличий в оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, газовому составу пуповинной крови, тяжести дыхательной недостаточности с оценкой по шкале Downes, а также числу детей, потребовавших проведения масочной ИВЛ и CPAP (p>0,05). Продолжительность же CPAP терапии на этапе родового зала была более чем в 2 раза выше в группе 2021 – 40 минут против 15 минут (рисунок 4.2), что и отражает один из основных принципов Протокола.

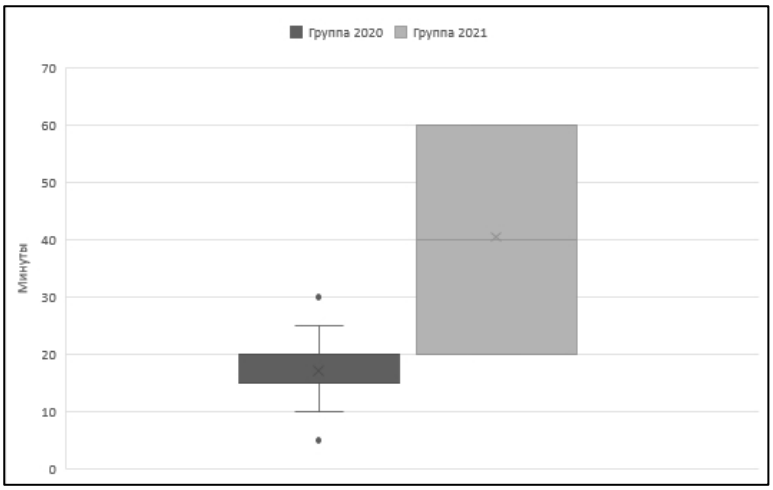


Рисунок 4.2. Продолжительность CPAP в родовом зале, 15 (15-20) минут в группе 2020 против 40 (20-60) в группе 2021

Далее, на этапах НО, ОРИТН и ОПН следовала значительная статистическая разница в клиническом течении ТТН между группами. Пациенты в группе 2020 чаще госпитализировались из родового зала в ОРИТН (54,2% против 15,8%, p<0,001) и из НО в ОРИТН (15,0% против 3,2%, p<0,001),

соответственно общее число пациентов, госпитализированных в ОРИТН, оказалось больше в группе 2020 - 69,7% против 19,0%, p<0,001 (рисунок 4.3).

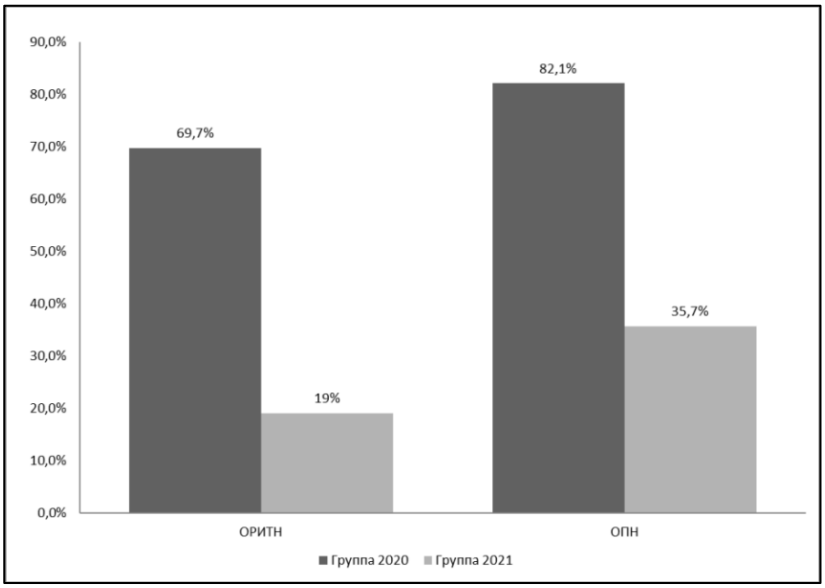


Рисунок 4.3. Частота госпитализации пациентов в ОРИТН и ОПН, %

Продолжительность нахождения в ОРИТН была примерно одинаковой в обеих группах. Дети в группе 2020 более чем в 2 раза чаще госпитализировались в ОПН - 82,1% против 35,7%, p<0,001), с более продолжительным нахождением в ОПН (8 (6-10) дней против 7 (5-10), p=0.009) и более чем в 3 раза более продолжительным общим сроком госпитализации - 10 (8-12) дней против 3 (2-8) дней, p<0,001 (рисунок 4.4).

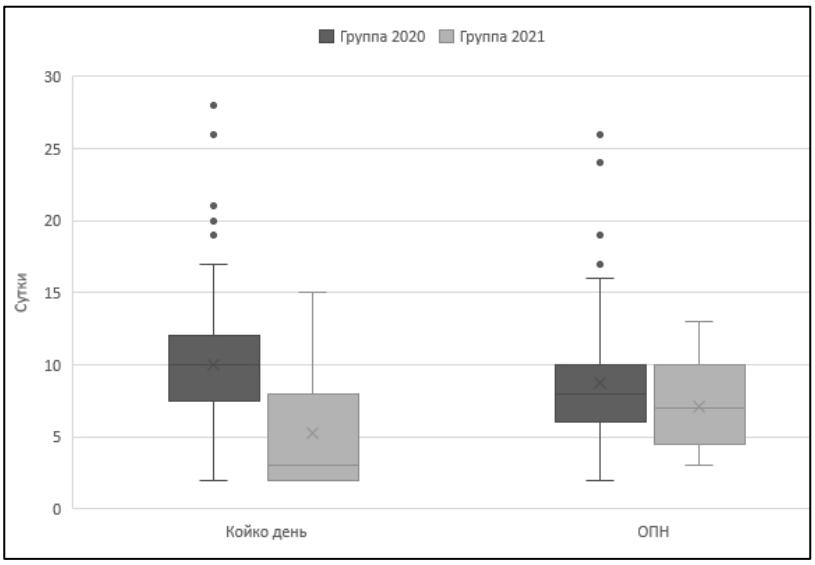


Рисунок 4.4. Продолжительность госпитализации в ОПН и общий койко-день, сутки

Также пациенты в группе 2020 чаще требовали установки венозных доступов (88,6% против 11,1%, p<0,001), в том числе пупочного венозного катетера (24,4% против 0%, p<0,001), и периферического венозного катетера (74,6% против 11,1%, p<0,001), выше процент назначения АБТ (33,8% против 4,0%, p<0,001), и проведения парентерального питания - 87,6% против 10,3%, p<0,001 (рисунок 4.5).

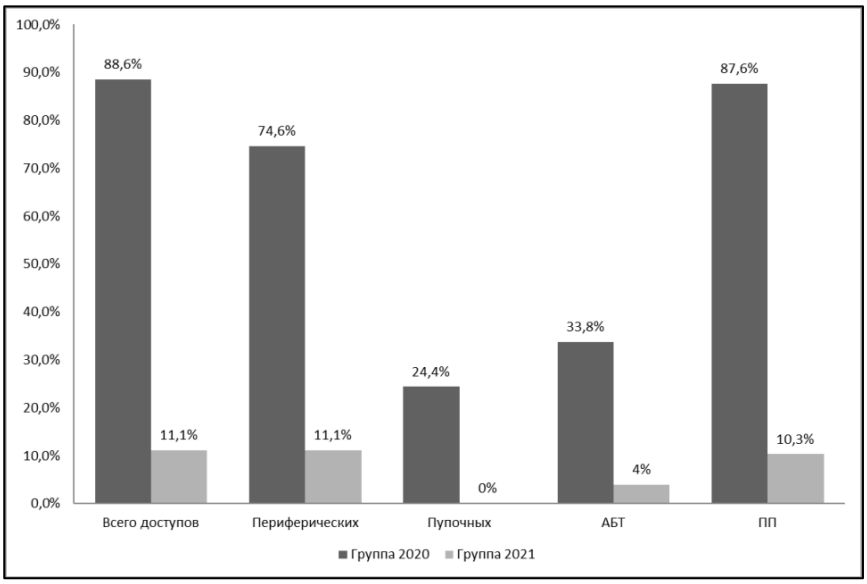


Рисунок 4.5. Частота инвазивных процедур, %

Другие характеристики клинического течения заболевания не имели статистических различий (p>0,05). Количество детей с проведённой HFNC-терапией в НО и её продолжительность не отличались в исследуемых группах. Всем детям, госпитализированным в ОРИТН в обеих группах, проведена CPAP терапия с примерно одинаковой продолжительностью, а продлённая ИВЛ проводилась только в группе 2020, трём пациентам (рисунок 4.6).

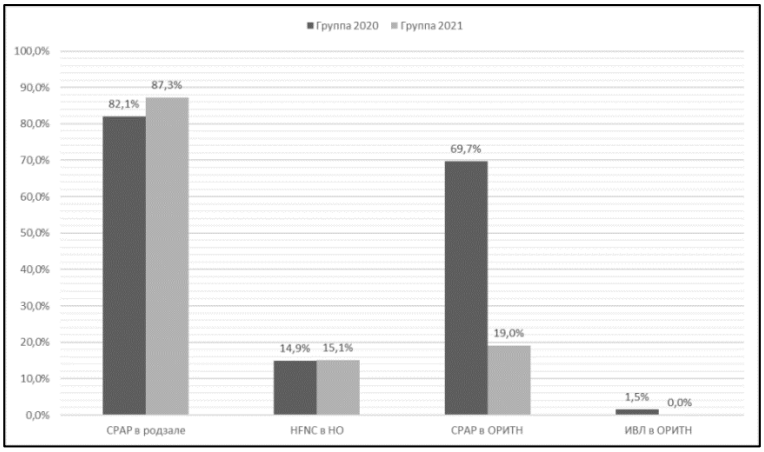


Рисунок 4.6. Частота респираторной поддержки от общего числа пациентов, %

Значительно выше в группе 2020 оказалось число пациентов с диагнозом церебральная ишемия (86,0% против 32,5%, p<0,001). Количество пациентов с выявленным СЭК не отличалось - 13,4% против 14,3%, p=0,82 (рисунок 4.7). Частота пневмоторакса также была сопоставима в исследуемых группах: 3 (1,5%) случая в группе 2020 случая и 2 (1,6%) в группе 2021 (p=0,72).

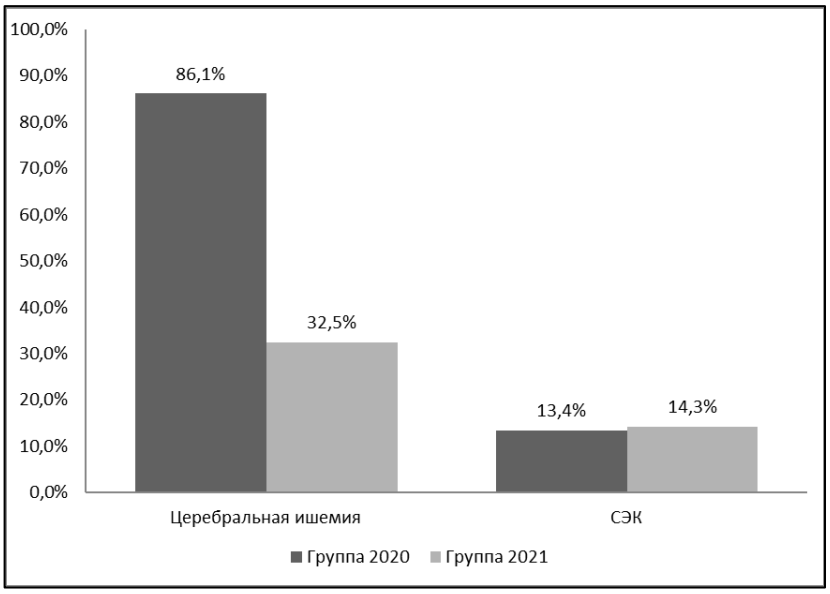


Рисунок 4.7. Частота выявленной церебральной патологии, %

Таблица 4.3

Сравнительная характеристика клинического течения ТТН у пациентов группы 2020 (n=201) и группы 2021 (n=126)

Признак	Группа 2020 (n=201) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	Группа 2021 (n=126) Me (LQ -UQ) /Абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	7 (6-7)	7 (6-7)	0,16	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	8 (7-8)	0,12	
pH	7,29 (7,24-7,35)	7,28 (7,24-7,33)	0,54	
BE (-)	6,2 (4,4-9,3)	6,3 (3,8-9,1)	0,41	
Оценка по шкале Downes (баллы) 6 баллов	4 (3-5) 10	4 (3-5) 1	0,71	

5 баллов 4 балла 3 балла 2 балла 1 балл неизвестно	62 50 40 26 6 7	31 60 34 0 0 0		
Количество детей, потребовавших масочной ИВЛ в родовом зале	23 (11,4)	7 (5,6)	0,07	
Количество детей, с проведённой CPAP терапией в родовом зале	165 (82,1)	110 (87,3)	0,21	
Продолжительность CPAP в родовом зале (мин)	15 (15-20)	40 (20-60)	0*	
Количество детей, госпитализированных из родового зала в НО	92 (45,5)	105 (83,3)	<0,001*	
Количество детей, госпитализированных из родового зала в ОРИТН	109 (54,2)	20 (15.8)	<0,001*	0.16 (0.1-0.3)
Количество детей, с проведённой HFNC в НО	30 (14,9)	19 (15,1)	0,97	
Продолжительность HFNC в НО (ч)	8 (5,5-11,5)	8 (4-12)	0,69	
Количество детей, госпитализированных из НО в ОРИТН	31 (15.4)	4 (3.2)	<0,001*	
Общее количество детей, госпитализированных в ОРИТН	140 (69,7)	24 (19,0)	<0,001*	0.1 (0.06-0.17)
Количество детей, потребовавших продлённой ИВЛ в ОРИТН	3 (1,5)	0 (0)	0,16	
Количество детей, потребовавших проведения BinCPAP в ОРИТН	140 (69,7)	24 (19,0)	<0,001*	
Продолжительность BinCPAP у пациентов, госпитализированных из родового зала в ОРИТН (ч)	7 (5-12)	7,5 (6-11)	0,8	
Продолжительность BinCPAP у пациентов, госпитализированных из НО в ОРИТН (ч)	9,5 (6-12)	10 (4,5-15,5)	0,87	
Количество детей, потребовавших установки пупочного венозного катетера	49 (24,4)	0 (0)	<0,001*	0.7 (0.69-0.8)
Количество детей, потребовавших установки периферического венозного катетера	150 (74,6)	14 (11,1)	<0,001*	0.04 (0.02-0.08)

Количество детей, потребовавших установки любого венозного доступа	178 (88,6)	14 (11,1)	<0,001*	0.01 (0.008-0.03)
Количество детей, потребовавших проведения АБТ	68 (33,8)	5 (4,0)	<0,001*	0.08 (0.03-0.2)
Количество детей, потребовавших проведения парентерального питания	176 (87,6)	13 (10,3)	<0,001*	0.01 (0.008-0.03)
Диагноз церебральная ишемия	173 (86,1)	41 (32,5)	<0,001*	0.07 (0.04-0.13)
Диагноз СЭК	27 (13,4)	18 (14,3)	0,82	
Диагностирован пневмоторакс	3 (1,5)	2 (1,6)	0,72	
Количество детей, госпитализированных в ОПН	165 (82,1)	45 (35,7)	<0,001*	0.12 (0.07-0.2)
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	15,7 (9,5-21,2)	12,5 (8,5-18,7)	0,16	
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 (6-10)	7 (5-10)	0,009*	
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (8-12)	3 (2-8)	<0,001*	

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Графическое выражение наиболее показательных данных, характеризующих снижение тяжести ТТН после введения протокола CPAP с представлением ОШ и 95% ДИ приведено на рисунке 4.8.

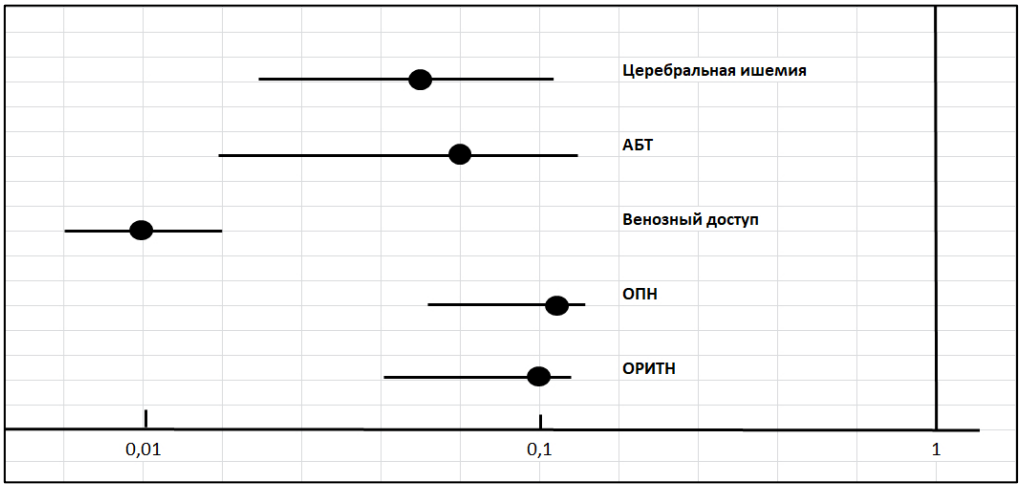


Рисунок 4.8. ОШ и 95% ДИ для группы 2021

4.3 Анализ результатов проспективного исследования доношенных новорождённых с ТТН

Основная группа 2021 проспективного исследования разделена на подгруппы на основании времени развития клинической картины ТТН, а также маршрутизации из родового зала.

1. Сравнительный анализ группы А (n=110) (пациентов с проведённой CPAP-терапией на этапе родового зала) и группы Б (n=16) (пациентов, развивших клиническую картину ТТН на этапе НО).
2. Сравнение подгрупп пациентов в группе А: пациентов, госпитализированных из родового зала в ОРИТН (n=21) и в НО (n=89)

Сравнительный анализ пациентов группы А и группы Б представлен в таблице 4.4. Группы статистически не различались между собой по анамнестическим показателям (p>0,05), таким как ГВ, пол, масса тела и длина тела при рождении. Частота факторов риска, включённых в анализ, также не отличалась в исследуемых группах. Однако, выявлены различия в клинических показателях. Так, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте была значимо ниже в группе А (6/8 против 8/9 баллов, p<0,001), оценка по шкале Downes при развитии дыхательных нарушений выше в группе А (4 (4-5) против 3 (3-3) баллов, p<0,001). Развитие симптомов дыхательной недостаточности с потребностью в респираторной поддержке в группе А произошло в среднем на 5й минуте в группе А и на 2м часу жизни в группе Б (p<0,001). Пациенты группы А не были госпитализированы в ОРИТН из НО, в отличие от группы Б, где четверть детей переведены в ОРИТН (0% против 25,0%, p<0,001). Пациенты группы Б показали в 2 раза большую частоту госпитализации в ОПН (62,5% против 31,8%, p=0,017) и 2 раза большую продолжительность сроков госпитализации (6,5 (3-8,5) против 3 (2-7) суток, p=0,045). Диагноз церебральная ишемия установлен более чем у половины пациентов группы Б (56,3% против 29,1%, p=0,03).

Таблица 4.4

Сравнительная характеристика пациентов группы А (n=110) и группы Б (n=16)

Признак	Группа А (n=110) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа Б (n=16) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ГВ (недель)	39 (38-39)	39 (38-39)	0,99
Масса тела при рождении (гр)	3450 (3080-3680)	3515 (3305-3925)	0,15
Длина тела при рождении (см)	52 (51-53)	52,5 (50,5-53,5)	0,49
Мужской пол	65 (59,1)	12 (75,0)	0,22
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-7)	8 (7-8)	<0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	9 (8-9)	<0,001*
Оценка по шкале Downes (баллы)	4 (4-5)	3 (3-3)	<0,001*
Начало респираторной поддержки (мин. после рождения)	5 (3-8)	120 (120-135)	<0,001*
Количество детей, госпитализированных из НО в ОРИТН	0	4 (25,0)	<0,001*
Количество детей, госпитализированных в ОПН	35 (31,8)	10 (62,5)	0,017*
Диагноз церебральная ишемия	32 (29,1)	9 (56,3)	0,03*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	3 (2-7)	6,5 (3-8,5)	0,045*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Сравнительная характеристика пациентов, госпитализированных из родового зала в ОРИТН и НО, представлена в таблице 4.5. В результате проведённого анализа не выявлено достоверных различий между группами (p>0,05) по ГВ, полу, массе и длине тела при рождении. Оценка по шкале Апгар также не имела значимых отличий (p>0,05). Первичная оценка дыхательной недостаточности по шкале Downes в группах не отличалась (4 (4-5) балла, p=0,6), но в процессе проведения CPAP оценка по Downes в группе пациентов, госпитализированных в НО постепенно снижалась и имела значимые статистические отличия от группы ОРИТН на 20, 40 и 60 минуте (p<0,001) (рисунок 4.9).

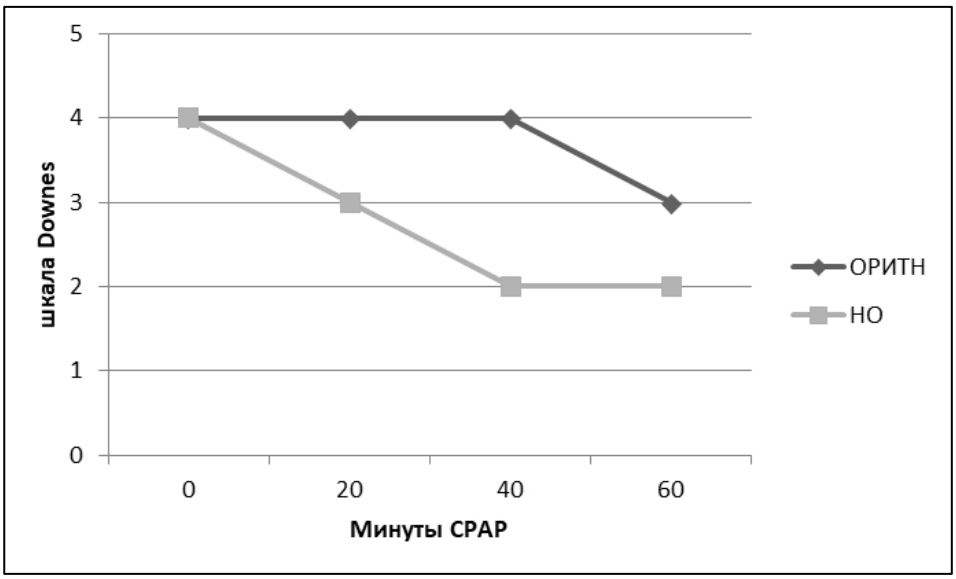


Рисунок 4.9. Оценка по шкале Downes в процессе CPAP-терапии, баллы

В исследуемых группах отмечались особенности проведения CPAP-терапии в родовом зале. У пациентов ОРИТН начало проведения CPAP было позже (6 (5-10) мин против 3,5 (2-8) мин, p=0,01), а терапия CPAP была более продолжительной (60 (40-60) мин против 40 (20-40) мин, p=0,003). Продолжительность CPAP 40 мин отмечена у половины пациентов, переведённых в НО и у 10,0 % пациентов ОРИТН (p=0,002), а продолжительность CPAP 60 минут, напротив, чаще наблюдалась в группе пациентов, госпитализированных в ОРИТН (70,0% против 22,2%, p<0,001) (рисунок 4.10).

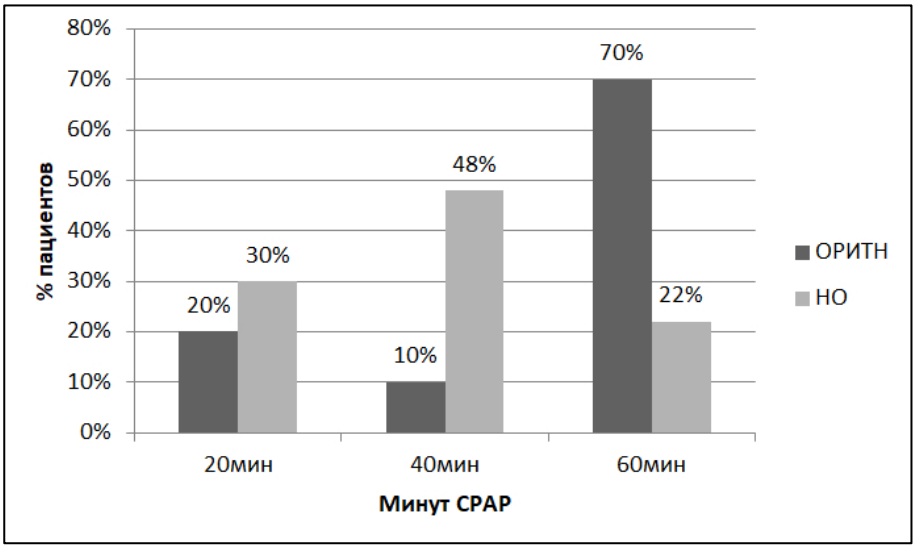


Рисунок 4.10. Продолжительность CPAP

Пациенты группы ОРИТН в 4 раза чаще требовали госпитализации в ОПН (80,0% против 21,0%, p<0,001), общая продолжительность госпитализации оказалась дольше на 5 суток (8 (5,5-11) против 3 (2-5) суток, p<0,001), а диагноз церебральная ишемия установлен в 3 раза большему числу пациентов (60,0% против 22,2%, p=0,001).

Таблица 4.5

Сравнительная характеристика пациентов группы А, госпитализированных из родового зала в ОРИТН (n=21) и НО (n=89)

Признак	Группа А ОРИТН (n=20) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа А без ОРИТН (n=90) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ГВ (недель)	38 (37-39)	39 (38-39)	0,045
Мужской пол	11 (55,0)	54 (60,0)	0,68
Масса тела при рождении (гр)	3320 (3046-3565)	3465 (3090-3700)	0,24
Длина тела при рождении (см)	52 (50,5-52,5)	52 (51-53)	0,45
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	7 (6-7)	6 (6-7)	0,08
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	8 (7-8)	0,8
Время начала CPAP в родзале (мин после рождения)	6 (5-10)	3,5 (2-8)	0,01*
Продолжительность CPAP в родзале (мин)	60 (40-60)	40 (20-40)	0,003*
Продолжительность CPAP в родзале 20 мин	4 (20,0)	27 (30,0)	0,36
Продолжительность CPAP в родзале 40 мин	2 (10,0)	43 (47,8)	0,002*
Продолжительность CPAP в родзале 60 мин	14 (70,0)	20 (22,2)	<0,001*
Оценка по шкале Downes в баллах (первично)	4 (4-5)	4 (4-5)	0,6
Оценка по шкале Downes на 20 мин CPAP	4 (4-5)	3 (2-4)	<0,001*
Оценка по шкале Downes на 40 мин CPAP	4 (3-4)	2 (1-3)	<0,001*
Оценка по шкале Downes на 60 мин CPAP	3 (3-4)	2 (1,5-2)	<0,001*
Количество детей, госпитализированных в ОПН	16 (80,0)	19 (21,0)	<0,001*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	8 (5,5-11)	3 (2-5)	<0,001*
Диагноз церебральная ишемия	12 (60,0)	20 (22,2)	0,001*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

4.4 Оценка экономической эффективности протокола CPAP-терапии

Учитывая то, что введённый протокол CPAP-терапии позволил значительно снизить тяжесть заболевания ТТН, мы также предположили, что вместе с этим снизился и объём затрат на лечение пациента. С этой целью мы провели анализ

экономической эффективности введённого протокола, сопоставив группы 2020 и 2021 года.

С 2013 года в РФ оплата стационарной и стационарозамещающей помощи осуществляется на основании клинико-статистических групп (КСГ). КСГ — это классификация стационарных случаев в группы, однородных с точки зрения клинической практики и сходных по средней ресурсоемкости. Каждая КСГ включает в себя случаи со схожими клиническими характеристиками и схожей ресурсоемкостью, то есть средней стоимостью, структурой затрат и набором используемых клинических ресурсов [11, 34].

Все дети с ТТН, госпитализированные в ОРИТН, как в ретроспективном, так и проспективном периоде исследования, получали аппаратную респираторную поддержку методом CPAP. Код КСГ у данных пациентов - st17.003 «Лечение новорождённых с тяжёлой патологией с применением аппаратных методов поддержки или замещения витальных функций» [9, 12]. Стоимость законченного случая, оплата которого осуществляется из средств территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), по КСГ st17.003 в 2021 году равнялась 228 087 рублей [13].

В результате введения протокола CPAP за 6 месяцев исследования в 2021 году по сравнению с 2020 годом (таблица 4.6), госпитализации в ОРИТН избежало 50% (69,7% - 19,0% = 50,7%, округлили до 50%) пациентов (126/2 = 63 ребёнка), таблица 1. Экономия по КСГ составила 14 369 481 рублей (63 × 228 087 рублей = 14 369 481 рублей).

Таблица 4.6

Госпитализация в ОРИТН пациентов группы 2020 года и группы 2021 года

Признак	Группа 2020 (n=201) Me (LQ -UQ) / Абс. (%)	Группа 2021 (n=126) Me (LQ -UQ) / Абс. (%)	p
Количество пациентов, госпитализированных в ОРИТН	140 (69,7%)	24 (19,0%)	<0,001

4.5 Резюме по результатам проспективного исследования эффективности и безопасности протокола CPAP-терапии при транзиторном тахипноэ у новорождённых

Таким образом, результаты анализа проспективного исследования показывают, что введенный в работу протокол CPAP-терапии способствовал значительным изменениям тяжести и исхода ТТН в категории доношенных пациентов, а именно:

1. снижению частоты госпитализации в ОРИТН с 69,7% до 19,0% и в ОПН с 82,1% до 35,7%;
2. снижению количества инвазивных манипуляций:
   — установки венозного доступа с 88,6% до 11,1%,
   — установки периферических венозных катетеров с 74,6% до 11.1%,
   — установки пупочных венозных катетеров с 24,4% до 0,
   — проведения эмпирической АБТ с 33,8% до 4,0%,
   — проведения парентерального питания с 87,6% до 10,3%;
3. уменьшению продолжительности общей госпитализации с 10 до 3 суток;
4. уменьшению частоты диагностируемой церебральной ишемии с 86,1% до 32,5%.

Безопасность протокола CPAP в родовом зале подтверждена отсутствием случаев повреждения носовых ходов, а также частотой диагностированного пневмоторакса, которая не увеличилась и составила 1,6% в группе 2021.

Более тяжёлой течение ТТН показала группа пациентов с развитием клинической картиной ТТН на этапе НО, с достоверной разницей в частоте госпитализации в ОПН (62,5% против 31,8%, p=0,017), диагностированной церебральной ишемии (56,3% против 29,1%, p=0,03) и продолжительностью общей госпитализации (6,5 (3-8,5) против 3 (2-7), p=0,045). Однако введение протокола CPAP, несмотря одинаковый процент пациентов с проведённым CPAP в родовом зале позволило значительно снизить количество пациентов, госпитализированных из НО в ОРИТН. В группе А ни один пациент не переведён

в ОРИТН из НО, а в группе Б таких детей было всего 4, что составило 3,1% группы 2021. Стоит обратить внимание, что в 2020 году таких пациентов было 31 (14.7%), разница статистически достоверна ($p<0,001$).

Из характеристики пациентов обращает на себя внимание, что клиническая картина ТТН развивалась на этапе родового зала у подавляющего числа пациентов (87,3%), в среднем на 5й минуте после рождения, а при выполнении протокола CPAP в родовом зале, ни один из них не потребовал в дальнейшем перевода из НО в ОРИТН.

Анализ динамики дыхательной недостаточности и характеристики CPAP в родовом зале показал, что пациенты, госпитализированные в итоге в ОРИТН, характеризовались более стойким сохранением ДН, оценённой по шкале Downes и большей продолжительностью CPAP в родовом зале. Пациентам, госпитализированным из родового зала в НО в половине случаев CPAP проводился 40 минут. Сохранение оценки в 4 балла по шкале Downes на 20 и 40 минуте проведения CPAP может являться важным предиктором вероятной госпитализации в ОРИТН.

Оценка экономической эффективности показало, что внедрение протокола CPAP-терапии позволило сэкономить порядка 14 369 481 рублей из средств ТФОМС только за период проведения исследования в течение 6 месяцев 2021 года.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМ ТАХИПНОЭ

5.1 Анамнестические и клинические факторы риска формирования церебрального повреждения у новорождённых с транзиторным тахипноэ

В процессе проведения ретроспективного исследования пациентов с ТТН, мы обратили внимание на высокую частоту регистрации церебрального повреждения. Диагноз церебральная ишемия Р91.0 по МКБ-10 [102] устанавливался на основании клинической картины, данных НСГ [10, 14] и осмотра детского невролога. Степень церебральной ишемии определялась в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [4]. В группе пациентов 2020 года частота церебральной ишемии составила 86,1% (n=173). В 2021 году отмечено снижение частоты церебральной ишемии до 32,5% (n=45) (p<0,001), из них у 35 (85,4%) детей диагностирована церебральная ишемия лёгкой степени тяжести и у 6 (14,6%) младенцев средней степени тяжести. Из всех пациентов группы 2021 у 96 (76,1%) НСГ проведена на 2-3 сутки и обнаружены признаки ПВИ, причём в 67 (69,8%) случаях лёгкой степени, а в 29 (30,2%) случаях средней степени тяжести. Повторная НСГ на 5-10 сутки жизни проведена всем 45 детям, госпитализированным в ОПН, но признаки ПВИ выявлены у 41 (91,1%) ребёнка, причём у 6 из них средней степени тяжести.

Диагноз СЭК устанавливался на основании данных НСГ. В группе пациентов 2020 года частота СЭК составила 13,4% (n=27). В отличие от церебральной ишемии, количество пациентов с СЭК в группе 2021 года не изменилось – 14,3% (n=18) (p=0,82).

В группе А 2021 года выделены подгруппы пациентов с диагнозом церебральная ишемия и без данного диагноза при выписке из МО. Сравнительная характеристика указанных подгрупп представлена в таблице 5.1. В результате проведённого анализа выявлены различия в анамнезе беременности в исследуемых группах, а именно: в группе с церебральной ишемией выше частота

ЭКО (31,3% против 3,8%, p<0,001, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9) и многоплодной беременности (28,1% против 3,8%, p<0,001, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39).

Анализ отдельных характеристик анамнеза показал, что в группе пациентов с церебральной ишемией ниже медиана ГВ (38 (37-39) против 39 (38-39) недель, p=0,035) и массы тела при рождении (3230 (2782-3590) против 3470 (3150-3680) гр, p=0,033), а все маловесные пациенты к сроку гестации (4 (12,5%), p=0,001) относились к группе церебральной ишемии. Пол пациентов, длина тела, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах значимо не отличались в группах (p>0,05). Оценка дыхательной недостаточности, а также характеристики СРАР на этапе родового зала также не имели статистических различий в исследуемых группах. Практически все пациенты из группы церебральной ишемии были госпитализированы в ОПН (93,8% против 6,4%, p<0,001), а также наблюдалась более частая госпитализация в ОРИТН (37,5% против 10,3%, p=0,001). В группе с церебральной ишемией отмечалась более продолжительная госпитализация в ОРИТН (16,5 (10-20,5) против 9 (8-12) ч, p=0,047) и общая продолжительность госпитализации (10 (7,5-12) против 3 (2-3) суток, p<0,001). Нужно отметить, что частота диагностируемого СЭК, хоть и была выше в группе с ишемическим поражением ЦНС, но различия не были статистически значимыми (25,0% против 11,5%, p=0,07).

Таблица 5.1

Сравнительная характеристика пациентов группы А с диагнозом церебральная ишемия (n=32) и без диагноза церебральная ишемия (n=78)

Признак	Группа А: церебральная ишемия (n=32) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа А: без церебральной ишемии (n=78) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ЭКО	10 (31,3)	3 (3,8)	<0,001*
Многоплодная беременность	9 (28,1)	3 (3,8)	<0,001*
ГВ (недель)	38 (37-39)	39 (38-39)	0,035*
Мужской пол	17 (53,1)	48 (61,5)	0,41
Масса тела при рождении (гр)	3230 (2782-3590)	3470 (3150-3680)	0,033*
Длина тела при рождении (см)	52 (49,5-53,5)	52 (51-53)	0,56

Ребёнок маловесный к сроку гестации	4 (12,5)	0	0,001*
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-7)	6 (6-7)	0,8
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	8 (7-8)	0,6
Время начала CPAP в родзале (мин после рождения)	5 (3-8,5)	4 (2-8)	0,56
Продолжительность CPAP в родзале (мин)	40 (20-60)	40 (20-60)	0,27
Оценка по шкале Downes в баллах (первично)	4 (4-4,5)	4 (4-5)	0,77
Количество детей, госпитализированных в ОПН	30 (93,8)	5 (6,4)	<0,001*
Общее количество детей, госпитализированных в ОРИТН	12 (37,5)	8 (10,3)	0,001*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	16,5 (10-20,5)	9 (8-12)	0,047*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 (7,5-12)	3 (2-3)	<0,001*
Диагноз СЭК	8 (25,0)	9 (11,5)	0,07

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Для проведения оценки состояния нервной системы в процессе развития ТТН, в проспективном исследовании были применены динамический мониторинг ЦО аппаратом SenSmart Model X-100 в родовом зале, а также оценка и анализ нейротрофических факторов сыворотки крови: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF); нейротрофический фактор головного мозга (BDNF); фактор роста нервов бета (NGF-b).

5.2 Анализ показателей мониторинга церебральной оксигенации

У 75 пациентов группы А во время проведения CPAP на этапе родового выполнена оценка ЦО в динамике. У 16 (21,3%) новорождённых при выписке из стационара установлен диагноз церебральная ишемия, на основании клинической картины, осмотра невролога и данных нейровизуализации.

Дыхательные нарушения с потребностью в респираторной поддержке методом CPAP у пациентов в исследовании развивались в течение 60 минут после рождения. В течение 10 мин после старта CPAP-терапии, начинался мониторинг ЦО и завершался при окончании респираторной терапии или переводе ребёнка из родового зала. В группе контроля мониторинг ЦО начинался раньше чем в исследовании - на 5 мин (так как на роды в доношенном сроке врач исследователь сразу транспортировал аппарат мониторинга ЦО, не требовалось время для

стабилизации состояния здорового новорождённого и обеспечении CPAP-терапии) и завершался мониторинг ЦО на 40 мин жизни.

При сравнительном анализе группы исследования и контроля, группы оказались сопоставимы по гестационному возрасту, массе и длине тела, полу, а также оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (p<0,05), таблица 5.2.

Таблица 5.2

Сравнительная характеристика пациентов группы исследования (n=75) и группы контроля (n=20)

Признак	Группа Исследования: (n=75) Me (LQ –UQ) Абс. (%)	Группа контроля (n=20) Me (LQ –UQ) Абс. (%)	p
ГВ (недель)	39 (38-39)	39 (37,5-39,5)	0,93
Мужской пол	46 (61,3)	10 (50,0)	0,36
Масса тела при рождении (гр)	3460 (3090-3680)	3475 (3320-3625)	0,62
Длина тела при рождении (см)	52 (51-53)	52 (50,5-52)	0,23
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-7)	6 (6-7)	0,75
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	8 (7,5-8)	0,89

В ходе анализа обнаружено, что уровень ЦО в группе исследования показал увеличение от 72 % на 10 мин до 81% на 60 мин жизни с дальнейшим снижением до 79-80%. В группе контроля так же наблюдалось увеличение ЦО с 75% на 5 мин до 80% на 15 мин и далее следовало снижение показателей до 77-79%. При сравнительном анализе ЦО групп исследования и контроля, статистически значимая разница обнаружена на 10 мин, с более высоким уровнем ЦО в группе здоровых детей (79 (78-82) % против 72 (70-73) %, p=0,007), таблица 5.3.

Таблица 5.3

Сравнительная характеристика пациентов группы исследования (n=75) и группы контроля (n=20)

Мин после рождения	Группа исследования		Группа контроля		p
	N набл.	ЦО (%) Me (LQ -UQ)	N набл.	ЦО (%) Me (LQ -UQ)	
5	0		20	75 (71,5-80,5)	
10	13	72 (70-73)	20	79 (78-82)	0,007*
15	11	76 (75-81)	20	80 (78,5-82)	0,059
20	14	77,5 (72-80)	20	78,5 (77-82)	0,18

25	14	77 (75-80)	20	77 (76-80,5)	0,61
30	11	76 (70-81)	20	77 (77-80)	0,12
35	14	78 (76-79)	20	78 (76-80)	0,84
40	13	77 (74-80)	20	79 (77,5-81,5)	0,06
45	13	78 (76-81)	0		
50	13	79 (73-84)	0		
55	8	76 (74,5-82)	0		
60	11	81 (75-85)	0		
65	7	79 (74-84)	0		
70	9	80 (77-81)	0		

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Графическое изображение изменение уровней ЦО в группах исследования и контроля представлено на рисунке 5.1.

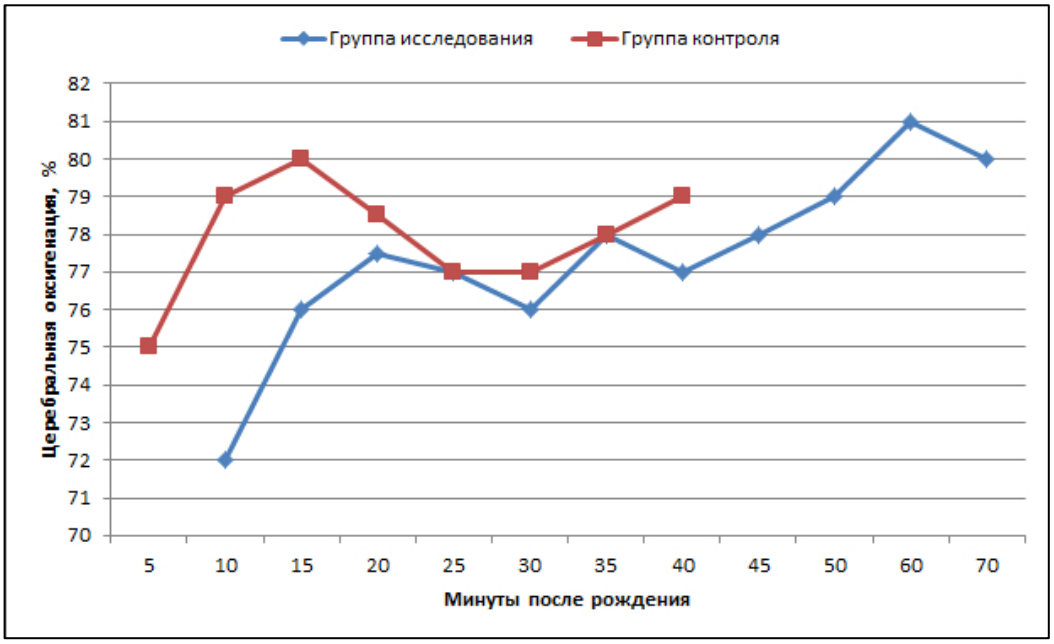


Рисунок 5.1. Динамика показателей церебральной оксигенации после рождения в группе исследования и группе контроля

В ходе исследования проведён анализ ЦО на основании времени начала СРАР в минутах после рождения, который также позволил обнаружить медленный рост уровня ЦО от 75% (70-79%) на 10 минуте до 80% (74-82%) на 50 минуте, разница значений статистически достоверна ($p<0,05$), таблица 5.4.

Таблица 5.4

Показатели церебральной оксигенации у пациентов в исследовании на основании продолжительности СРАР

Мин CPAP	N набл.	Медиана (%)	Минимум (%)	Максимум (%)	Нижняя Q (%)	ВерхняяQ (%)
10	75	75,0	60,0	84,0	70,0	79,0
20	75	77,0	60,0	86,0	73,0	80,0
30	64	78,0	63,0	88,0	75,0	81,0
40	63	78,0	66,0	87,0	75,0	81,0
50	29	80,0	67,0	86,0	74,0	82,0
60	28	80,0	70,0	86,0	75,0	83,0

На 50 и 60 минутах CPAP наблюдалось плато показателей ЦО на уровне 80%. Графическое выражение показателей ЦО представлено на рисунке 5.2.

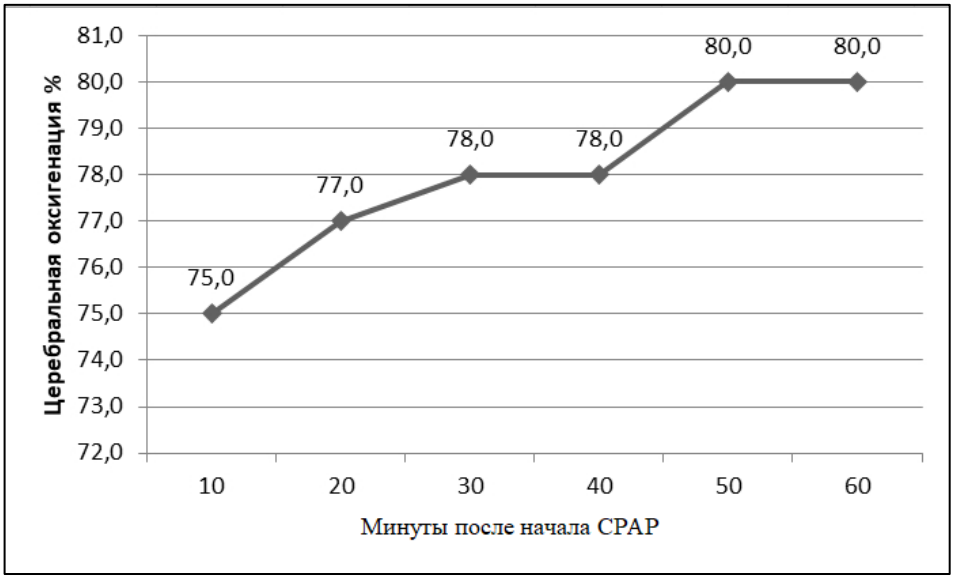


Рисунок 5.2. Показатели ЦО на основании продолжительности CPAP

Для проведения оценки влияния тяжести дыхательной недостаточности по шкале Downes от 1 до 5 баллов в процессе проведения CPAP в родовом зале на показатели ЦО, проведен статистический анализ (таблица 5.5).

Таблица 5.5

Уровень церебральной оксигенации при различной оценке по шкале Downes

Downes (баллы)	N набл.	Медиана (%)	Минимум (%)	Максимум (%)	Нижняя Q (%)	Верхняя Q (%)
1	19	76	68	86	74	84
2	40	79	70	86	77	82
3	57	77	60	86	73	80
4	39	79	64	87	73	82
5	8	79	71	85	77	81

Не обнаружено корреляции между выраженностью дыхательных нарушений с оценкой по шкале Downes от 1 до 5 баллов и показателями ЦО на 20, 40 и 60 минутах CPAP (p>0,05), таблица 5.6.

Таблица 5.6

Ранговая корреляция показателей церебральной оксигенации и оценке по шкале Downes

Признак	N наблюдений	p
Downes и ЦО на 20 минуте	75	0,78
Downes и ЦО на 40 минуте	63	0,32
Downes и ЦО на 60 минуте	28	0,22

С целью объективизации данных ЦО относительно времени после рождения, в основной группе исследования выделена подгруппа пациентов с развитием дыхательных нарушений в течение первых 5 минут после рождения - группа В (n=71), из них у 45 детей проведено измерение ЦО. Среднее время начала CPAP в данной подгруппе – 3ья минута после рождения, а оценка и фиксация показателей ЦО проводились каждые 10 минут (таблица 5.7).

Таблица 5.7

Показатели церебральной оксигенации на основании времени после рождения

Мин после рождения	N набл.	Медиана (%)	Минимум (%)	Максимум (%)	Нижняя Q (%)	ВерхняяQ (%)
13 мин	45	75	60	84	70	78
23 мин	45	77	63	86	73	80
33 мин	37	78	63	88	76	80
43 мин	37	78	66	87	75	81
53 мин	15	82	68	86	75	83
63 мин	15	80	70	86	75	82,5

Выявлен рост показателя ЦО с 75% на 13 минуте до 82% на 53 минуте и дальнейшее снижение показателей до 80% на 63 минуте, при этом разница показателей статистически достоверна (p<0,05), рисунок 5.3.

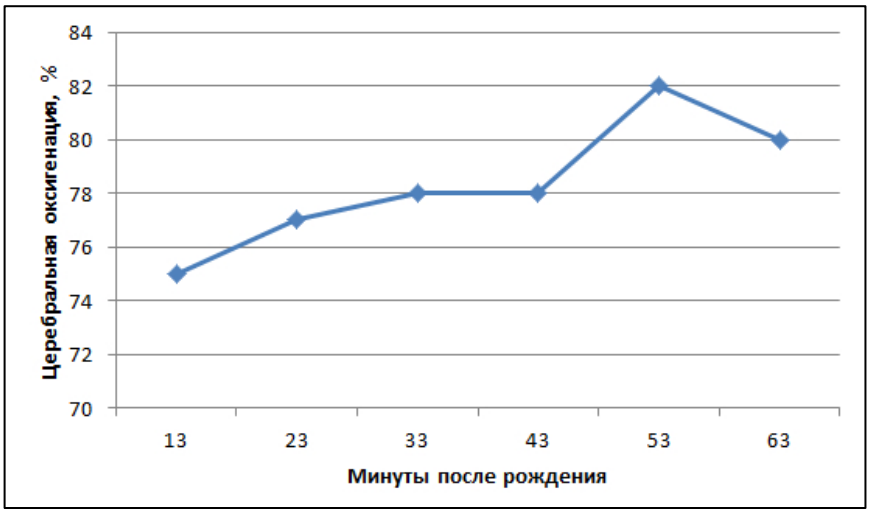


Рисунок 5.3. Показатели церебральной оксигенации на основании времени после рождения

В группе В проведён сравнительный анализ пациентов с диагнозом церебральная ишемия (n=10) и без данного диагноза при выписке из МО (n=32) (таблица 5.8). Проведённый анализ показал, что группы не различались по ГВ, полу, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минуте (p>0,05). Оценка по шкале Downes так же не выявила значимых отличий, как первично, так и в динамике на 20, 40 и 60 минуте проведения CPAP (p>0,05). После рождения оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте имела схожие показатели в обеих группах (p>0,05). Оценка по шкале Downes так же не выявила значимых отличий, как первично, так и в динамике (p>0,05).

Таблица 5.8

Сравнительная характеристика пациентов группы В, с установленным диагнозом церебральная ишемия (n=10) и без диагноза церебральная ишемия (n=35)

Признак	Группа Б: церебральная ишемия (n=10) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа Б: без церебральной ишемии (n=32) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
ГВ (недель)	39 (38-39)	39 (38-40)	0,36
Мужской пол	6 (60,0)	22 (62,0)	0,86
Масса тела при рождении (гр)	3210 (2845-3597)	3490 (3090-3745)	0,19
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-6,75)	6 (5,5-6)	0,33
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	7,5 (7-8)	8 (7-8)	0,79

Время начала CPAP в родзале (мин после рождения)	3 (2-5)	3 (2-4)	0,068
Оценка по шкале Downes в баллах (первично)	4 (4-5)	4 (4-4)	0,59
Оценка по шкале Downes на 20 мин CPAP	3 (3-4)	3 (2-4)	0,27
Оценка по шкале Downes на 40 мин CPAP	3 (2-3)	2 (1-3)	0,11
Оценка по шкале Downes на 60 мин CPAP	2,5 (2-3)	2 (2-2)	0,4
ЦО на 10 мин (%)	77,5 (72-81)	73 (70-77)	0,13
ЦО на 20 мин (%)	79 (77-82)	77 (72-79)	0,049*
ЦО на 30 мин (%)	79,5 (76-82)	78 (73-79)	0,11
ЦО на 40 мин (%)	80,5 (75-82)	78 (75-81)	0,51
ЦО на 50 мин (%)	82,5 (80-84)	77 (72-82)	0,27
ЦО на 60 мин (%)	81,5 (80-84)	79 (73-82)	0,38

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Время начала CPAP в обеих группа не отличалось и равнялось 3 минутам с момента рождения, а первый показатель ЦО измерен на 13 минуте и далее фиксировался каждые 10 минут. Наблюдалось планомерное повышение уровня ЦО с 10 по 60 минуту CPAP в обеих группах, с более низкими показателями в группе пациентов без ишемии, но статистически значимой разница оказалась только на 20 минуте (79 (77-82) % против 77 (72-79) %, p=0,049), рисунок 5.4.

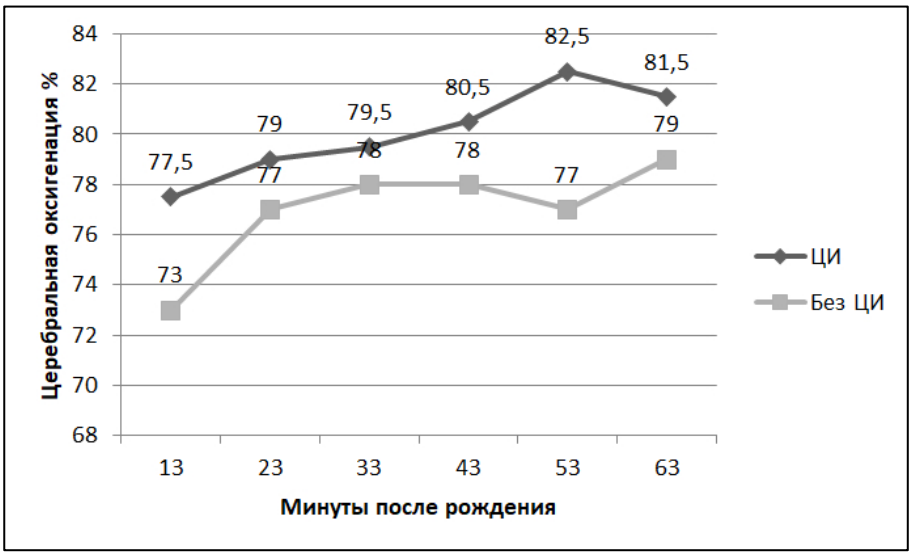


Рисунок 5.4. График изменений церебральной оксигенации в подгруппах пациентов с церебральной ишемии и без данного диагноза

5.3 Результаты анализа уровня нейротрофических факторов сыворотки крови

Определение уровня нейротрофических факторов проведено у 85 пациентов группы А. Из них исследование I (через 6-12 ч после рождения) на определение

уровня VEGF и BDNF проведено у 85 пациентов, а NGF-b у 55 пациентов. Исследование II (на 5-10 сутки жизни) на определение уровня VEGF и BDNF проведено у 23 детей, а NGF-b у 13 новорождённых.

В результате сравнительного анализа пациентов группы исследования и группы контроля не выявлено достоверных различий по ГВ, полу детей, массе и длине тела при рождении (p>0,05). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте была достоверно ниже в группе больных детей (6/8 против 8/9 баллов, соответственно, p<0,001), таблица 5.9.

Таблица 5.9

Сравнительная характеристика пациентов группы исследования (n=85) и группы контроля (n=20)

Признак	Группа исследования (n=85) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	Группа контроля (n=20) Me (LQ -UQ) Абс. (%)	p
Гестационный возраст (недель)	39 (38-39)	39 (38-39)	0,84
Мужской пол	48 (56,5)	7 (35,0)	0,08
Масса тела при рождении (гр)	3410 (3070-3630)	3215 (2910-3470)	0,1
Длина тела при рождении (см)	52 (50-53)	51 (49,5-53)	0,19
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте (баллы)	6 (6-7)	8 (8-8)	<0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте (баллы)	8 (7-8)	9 (9-9)	<0,001*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При анализе нейротрофических факторов в I исследовании сыворотки крови пациентов группы А и группы контроля выявлено статистически значимое отличие между группами по одному фактору – NGF-b, его показатели оказались ниже в группе детей с ТТН по сравнению с группой контроля (3152 (27-4680) против 5230 (4373-5815) pg/ml, p<0,001). При сравнении показателей нейротрофических факторов во II исследовании сыворотки крови пациентов группы А и группы контроля, не выявлено достоверных различий по всем трём факторам (таблица 5.10).

Таблица 5.10

Сравнение уровня нейротрофических факторов группы А в I и II исследовании с I исследованием группы контроля

№ исследования	Фактор (pg/ml)	Группа А		Группа контроля		p
		n набл.	Me (LQ -UQ)	n набл.	Me (LQ -UQ)	
I	VEGF	85	83 (30-319)	20	87 (34-334)	0.68
II	VEGF	23	74 (30-152)			0,43
I	BDNF	85	482 (164-1395)	20	517 (342-889)	0.66
II	BDNF	23	424 (121-1525)			0,35
I	NGF-b	55	3152 (27-4680)	20	5230 (4373-5815)	<0,001*
II	NGF-b	13	4760 (3992-5334)			0,24

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп; для группы контроля II исследование не проводилось, а сравнение I и II исследования группы А происходило только с I исследованием группы контроля

При проведении ROC анализа, NGF-b в I исследовании также показал более значимые результаты с областью под кривой 0,79 и показателем с наибольшей величиной чувствительности и специфичности 12,2 pg/ml у пациентов с ТТН. (таблица 5.11, рисунок 5.5).

Таблица 5.11

Результаты ROC анализа для группы исследования (I исследование) и группы контроля

Переменные результата проверки	Область под кривой	p	Показатели с наибольшей величиной чувствительности и специфичности (pg/ml)
VEGF	0,575	0,32	29,0
BDNF	0,623	0,1	29,0
NGF-b	0,792	<0,001*	12,2

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

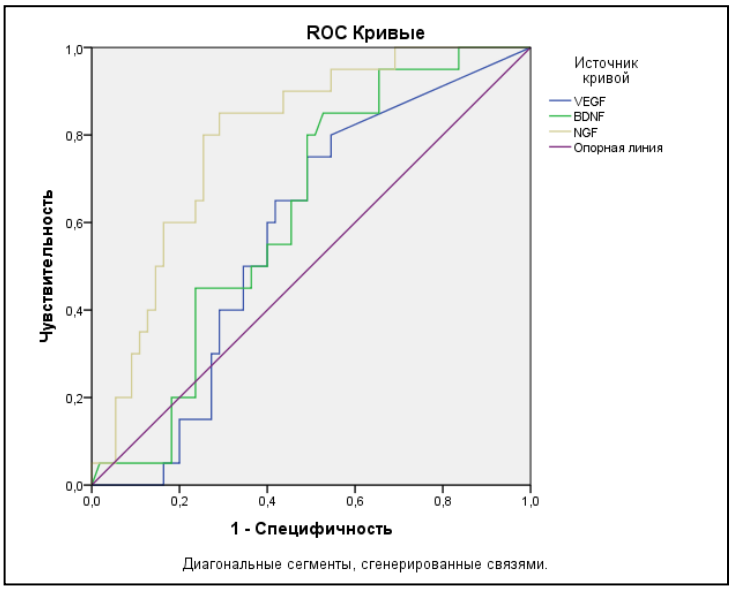


Рисунок 5.5. ROC кривые нейротрофических факторов для группы исследования (I исследование) и группы контроля

Сравнительный анализ показателей нейротрофических факторов в I и II исследованиях сыворотки крови пациентов группы Ас ТТН, не выявил достоверных различий по всем трём факторам (таблица 5.12).

Таблица 5.12

Сравнение уровня нейротрофических факторов группы А в I и II исследовании

Фактор	N набл.	Группа А (I исследование) Me (LQ -UQ)	Группа А (II исследование) Me (LQ -UQ)	p
VEGF (pg/ml)	23	89 (34-319)	74 (30-152)	0,35
BDNF (pg/ml)	23	587 (199-1856)	424 (121-1525)	0,75
NGF-b (pg/ml)	13	4056 (2966-5470)	4760 (3992-5334)	0,97

В основной группе исследования нейротрофических факторов выделена подгруппа пациентов (n=27, 31,8%), с установленным при выписке диагнозом церебральная ишемия. Сравнительный анализ данной подгруппы детей с контрольной группой позволил обнаружить, что показатель NGF-b также ниже при I исследовании в группе пациентов, сформировавших ишемию, и составил 4056 (2484-5286) против 5230 (4373-5815) pg/ml, p=0,02, а показатели II исследования не отличались от контрольных (таблица 5.13).

Таблица 5.13

Сравнение уровня нейротрофических факторов в I и II исследовании у пациентов группы А с диагнозом церебральная ишемия и I исследованием группы контроля

№ исследования	Фактор (pg/ml)	Группа А		Группа контроля		p
		n набл.	Me (LQ -UQ)	n набл.	Me (LQ -UQ)	
I	VEGF	27	63 (30-276)	20	87 (34-334)	0,58
II	VEGF	20	71 (30-150)			0,34
I	BDNF	27	594 (268-1852)	20	517 (342-889)	0,88
II	BDNF	20	353 (101-568)			0,07
I	NGF-b	17	4056 (2484-5286)	20	5230 (4373-5815)	0,02*
II	NGF-b	12	4730 (2020-5529)			0,25

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп; для группы контроля II исследование не проводилось, а сравнение I и II исследования группы А происходило только с I исследованием группы контроля

При проведении ROC анализа нейротрофических факторов для группы исследования с церебральной ишемией (I исследование) и группы контроля, NGF-b показал более значимые результаты с областью под кривой 0,71 и показателем с наибольшей величиной чувствительности и специфичности 12,6 pg/ml (таблица 5.14, рисунок 5.6).

Таблица 5.14

Результаты ROC анализа для группы исследования с церебральной ишемией (I исследование) и группы контроля

Переменные результата проверки	Область под кривой	p	Показатели с наибольшей величиной чувствительности и специфичности (pg/ml)
VEGF	0,63	0,16	29,0
BDNF	0,62	0,19	29,0
NGF-b	0,71	0,028*	12,6

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

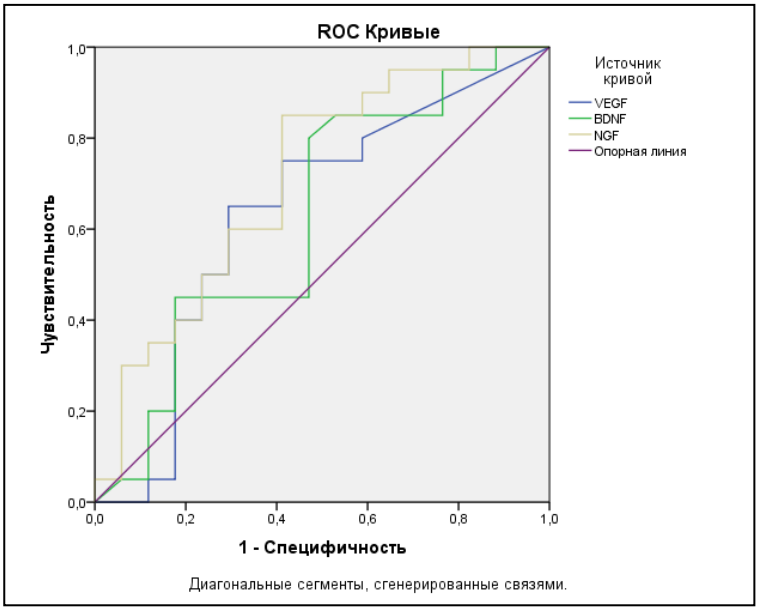


Рисунок 5.6. ROC кривые нейротрофических факторов для группы исследования с церебральной ишемией (I исследование) и группы контроля

В группе А пациентов с ишемией сравнение показателей сывороточных уровней нейротрофических факторов также не выявило достоверных различий при ТТН с церебральной ишемией между I и II исследованием (p>0,05), таблица 5.15.

Таблица 5.15

Сравнение уровня нейротрофических факторов группы А с церебральной ишемией в I и II исследовании

Фактор	N набл.	Группа А с ишемией (I исследование) Me (LQ -UQ)	Группа А с ишемией (II исследование) Me (LQ -UQ)	p
VEGF (pg/ml)	20	63 (30-276)	71 (30-150)	0,43
BDNF (pg/ml)	20	594 (268-1852)	353 (101-567)	0,43
NGF-b (pg/ml)	12	4056 (2484-5286)	4730 (2020-5529)	0,87

5.4 Резюме по оценке состояния центральной нервной системы у новорождённых с транзиторным тахипноэ

Ретроспективное исследование ТТН позволило выделить важную проблему – высокую частоту регистрации диагнозов церебрального повреждения в данной группе детей. Однако, по результатам проспективного исследования корректная и

своевременная респираторная поддержка позволила значительно снизить частоту церебральной ишемии с 86,1% в группе 2020 до 32,5% в группе 2021 (p<0,001).

По данным литературных источников, частота диагностируемых СЭК у доношенных детей не превышает 0,05% [183, 197, 200], в то же время, результаты нашего исследования показывают стабильный уровень данной патологии ЦНС в 13-14% в 2020 и 2021 году. Стоит отметить, что в отличие от церебральной ишемии, изменение тактики респираторной терапии никак не повлияло на частоту СЭК.

Среди доношенных пациентов с ТТН выделены факторы риска, ассоциированные с развитием церебрального ишемии, к которым относятся дети из многоплодной беременности (p<0,001, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39), беременности в результате ЭКО (p<0,001, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9), а также маловесные дети к сроку гестации (p=0,001). Более того, при развитии дыхательных нарушений в течение 5 минут после рождения, потребность в CPAP в течение 60 минут является прогностическим фактором развития у ребёнка церебральной ишемии.

Исследование ЦО на этапе родового зала показало, что, несмотря на отсутствие корреляции между тяжестью дыхательных нарушений, развитие ТТН всё же оказывает значительное влияние на динамику ЦО.

В отличие от показателей ЦО после рождения у здоровых детей группы контроля, которые увеличивались с 75% на 5 мин до 80% на 15 мин, что соответствует результатам других исследований [36, 134, 135, 143, 168, 170], ЦО у пациентов с ТТН показал изначально более низкий уровень в 72% и нарастал значительно медленнее, достигая пика оксигенации 81% только к 60 минуте после рождения. Такой длительный период низких значений ЦО может быть причиной развития церебрального повреждения, как ишемического, так и геморрагического характера.

При анализе нейротрофических факторов установлено, что пациенты с ТТН имели более низкий уровень NGF-b в сравнении со здоровыми детьми через 6-12 часов после рождения. На основании имеющихся исследований, которые демонстрируют обратно пропорциональный уровень NGF-b тяжести

церебрального повреждения, можно говорить о наличии острой церебральной ишемии – гипоксии в данной группе пациентов [19, 21]. Группа младенцев с ТТН, сформировавших церебральную ишемию, также имели более низкий уровень NGF-b в I исследовании по сравнению с контрольной группой.

Стоит отметить, что показатели NGF-b во II исследовании (на 5-10 сутки жизни), как в общей группе с ТТН, так и в подгруппе детей с церебральной ишемией уже не отличались от показателей здоровых детей.

Полученные результаты исследования позволяют с уверенностью говорить, что дыхательные нарушения при ТТН оказывают существенное влияние на изменение ЦО и активность фактора роста нервов бета (NGF-b).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транзиторное тахипноэ является одной из самых частых причин развития респираторного дистресс-синдрома у новорождённых [111]. Клиническая картина заболевания представлена дыхательными нарушениями различной степени выраженности и потребности в респираторной поддержке [44, 65, 214]. Лёгкое течение заболевания обычно не требует дополнительной медицинской помощи, а дыхательные нарушения купируются в течение первых часов жизни [78, 215]. Однако прогрессирование дыхательной недостаточности при ТТН может приводить к госпитализации до 50% пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых [26, 207], с потребностью в респираторной терапии CPAP или ИВЛ, а в отдельных случаях и летальному исходу [113, 126, 174]. Динамическое ухудшение состояния пациента с ТТН может быть результатом не только изначально тяжёлого состояния ребёнка, но и последствием недооценки тяжести заболевания, неверно выбранной методики респираторной поддержки или несвоевременного её применения на этапе родового зала. Понимание патогенеза развития ТТН, в основе которого лежит задержка резорбции фетальной жидкости в лёгких, ведёт к фокусировке исследований именно на неинвазивной респираторной поддержке с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях. Процесс аэрации или первого вдоха ребёнка играет ведущую роль в освобождении лёгких от жидкости. Соответственно любые причины, задерживающие или нарушающие адекватное дыхание после рождения, могут лежать в основе развития ТТН. Как показало наше исследование, дыхательные нарушения в подавляющем большинстве случаев развиваются в первые 60 минут жизни ребёнка – 88,7%, а в первые 5 минут – 57,2% из всех случаев ТТН. В этой связи, ранняя диагностика ТТН на этапе родового зала, необходимость чёткого определения показаний к проведению респираторной поддержки и выбор того или иного её метода являются ведущими задачами для врача родового зала. Отсутствие национальных и локальных рекомендаций по ведению пациентов с ТТН, несмотря на распространённость данного заболевания, является существенным ограничением

в клинической работе врачей-неонатологов родильных домов и перинатальных центров. Учитывая актуальность проблемы, целью нашего исследования стало изучение анамнестических и клинических особенностей ТТН для разработки лечебно-диагностических мероприятий по оптимизации ведения пациентов с транзиторным тахипноэ новорождённых для снижения тяжести, продолжительности заболевания и частоты церебральных осложнений.

При проведении исследования под нашим наблюдением находилось 327 детей с ТТН и 40 здоровых доношенных новорождённых, которые оценивались более чем по 50 признакам. Работа была проведена в несколько периодов: ретроспективный и проспективный. Ретроспективный период включил в себя развёрнутый анализ результатов лечения доношенных пациентов с ТТН за 2020 год (n=201). По данным исследования мы обнаружили, что частота ТТН составила 6,5% среди доношенных детей, хотя по данным известных популяционных исследований она не превышает 1 – 2 % среди всех новорождённых и 0,2 – 0,6% среди доношенных [105, 111, 153, 176, 207]. Такой рост заболеваемости связан с правилами маршрутизации на роды в перинатальный центр беременных женщин, имеющих, в большинстве случаев соматическую и акушерскую патологию. С увеличением частоты материнской патологии нарастает и число факторов риска ТТН. Анализ группы пациентов 2020 года показал наличие таких известных факторов риска, как мужской пол (62,7%), родоразрешение путём кесарева сечения (52,2%), большое число пациентов из группы ранних доношенных (49,0%), ГСД (29,3%), преобладание крупных и маловесных детей к сроку гестации (23,0%), а также нарушение функции щитовидной железы у матери (15,0%). Именно оперативные роды методом кесарева сечения, по некоторым данным, могут увеличивать вероятность развития ТТН до 13% [23, 118, 172]. Выделена группа критериев в анамнезе беременности и родов, которые не описаны как факторы риска ТТН, но встречаются достаточно часто: родовозбуждение (40,3%), дистресс плода (22,0%), ребёнок из двойни (17,5%), перенесённая матерью во время беременности ОРЗ (16,0%), ЭКО (12,0%), перенесённая матерью во время беременности инфекция Covid-19 (4,0%).

Проведённое исследование выявило, что ТТН у доношенных детей, вносит существенный вклад в работу интенсивных отделений перинатального центра с точки зрения высокой потребности в респираторной поддержке, проведения инвазивных манипуляций, продолжительности госпитализации и частоты церебрального повреждения.

Большинство авторов описывают регресс клинической картины транзиторного тахипноэ у новорождённых в течение первых суток жизни с минимальной медицинской помощью, ограничиваясь подачей кислорода свободным потоком [78, 215]. Потребность в респираторной терапии CPAP, HFNC, ИВЛ и госпитализации в ОРИТН описаны в исследованиях в широком диапазоне от 10,0% до 57,0% пациентов с ТТН [26, 204, 207]. По данным нашего исследования, респираторная терапия проведена у 81,4 % пациентов с установленным диагнозом ТТН в 2020 году. Клиническая картина дыхательной недостаточности у большинства детей развилась уже на этапе родового зала, о чём говорит процент проведённого CPAP – 81,6%. После госпитализации в НО, 14,9% пациентов потребовалось проведение HFNC-терапии. Респираторная же поддержка в ОРИТН характеризовалась тем, что всем пациентам проведена CPAP-терапия, а 3 ребёнка были интубированы и переведены на продлённую ИВЛ. В литературе имеются описания случаев тяжёлого течения ТТН с формированием персистирующей легочной гипертензии [113], необходимости проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами и экстракорпоральной мембранной оксигенации [174, 113, 126]. Стоит отметить, что в ОРИТН госпитализировано 69,7% пациентов, у которых терапия в родовом зале или НО оказалась неэффективной. Дополнительное лечение в условиях ОПН проведено 82,1% пациентов, в связи с наличием неврологической симптоматики (мышечная гипотония, гипорефлексия, гипервозбудимость), энтеральной недостаточности с необходимостью в частичном или полном парентеральном питании, гипербилирубинемией или маловесностью.

О тяжести клинического течения ТТН говорит также высокий процент инвазивных манипуляций: установка венозных доступов (88,6%), проведение

парентерального питания (87,6%) и назначение АБТ (33,8%), которое проводилось строго в соответствии с локальным протоколом ЕКПЦ.

Общая продолжительность госпитализации пациентов в исследовании составила 10 суток, в отличие от 2 – 3 суток пребывания в родильном доме здоровых доношенных пациентов на основании стратегии ранней выписки.

Перечисленные выше данные характеризуют ТТН как заболевание, которое оказывает значительную нагрузку на персонал МО и, что особенно важно, на больного ребёнка и его родственников.

Особую группу пациентов с более тяжёлым течением ТТН составили дети из группы ранних доношенных (n=100; 49,7%) с ГВ 37^0 – 38^6 недель. По сравнению с полностью доношенными пациентами они показали более продолжительную общую госпитализацию (11 (9-14) против 9 (5-11) суток, p<0,001), больший процент госпитализации в ОПН (92,0% против 72,5%, p<0,001) и более продолжительное нахождение в ОПН (9 (7-11) против 7 (6-9) суток, p<0,001), а также большую частоту установленного диагноза церебральная ишемия (94,0% против 78,4%, p=0,002). Пациенты в группе ранних доношенных имели важные анамнестические и параметрические отличия: выше частота беременности в результате ЭКО (20,2% против 2,9%, p<0,001), маловесных детей к сроку гестации (14,0% против 4,0%, p=0,011), а все пациенты из многоплодных беременностей в исследовании оказались в данной группе (n=34, p<0,001).

Проводя анализ маршрутизации пациентов с ТТН в ретроспективном исследовании, выявлена группа пациентов с наиболее тяжёлым клиническим течением заболевания по большинству критериев – это дети, госпитализированные из НО в ОРИТН (n=31). Подробный анализ позволил определить, что, несмотря на дыхательную недостаточность в 3 балла по шкале Downes, всего 29,0% новорождённых проведён CPAP в родовом зале. Дети поступили в НО, где ДН прогрессировала, несмотря на проведение HFNC-терапии тому же проценту детей (29,0%), и последовал перевод в ОРИТН. В отличие от младенцев, госпитализированных из родового зала сразу в ОРИТН, пациенты поступившие из НО в ОРИТН чаще получали АБТ терапию (54,8% против 28,4%,

p=0,006), ИВЛ проведена у 2 пациентов против 1 (p=0,061), также выше оказалась продолжительность госпитализации в ОРИТН (17 (14-22) против 14 (9-21) часов, p=0,037), и общая продолжительность госпитализации (11 (8-13) против 10 (5-12) суток, p=0,044), почти все пациенты потребовали дополнительного лечения в ОПН (93,5% против 75,2%, p=0,026). Анализ анамнестических и клинических данных показал, что главное отличие этой группы пациентов заключалось в недостаточной CPAP-терапии на этапе родового зала при ДН с оценкой по Downes 3 балла.

Кроме того, анализ тяжести дыхательной недостаточности и проведённой терапии выявил важную проблему – крайнюю вариабельность в подходах врачей к избранию тактики респираторной терапии: избыточность в проведении CPAP в родовом зале у пациентов при 2 баллах по шкале Downes, и напротив, недостаточную респираторную помощь при 3 баллах. Стоит отметить, что при дыхательных нарушениях с оценкой по шкале Downes ≥ 4 балла всем детям проводилась CPAP-терапия в группе пациентов 2020 года. Краткосрочная CPAP-терапия в течение 15 мин и менее в родовом зале также ассоциировалась с более тяжёлым клиническим течением заболевания - большей потребностью в установке венозных доступов (p=0,034) и проведения парентерального питания (p=0,004).

По результатам проведённого ретроспективного исследования нами разработан способ прогнозирования клинического течения ТТН, а именно, вероятности госпитализации пациента в ОРИТН или НО из родового зала. Методом дискриминантного анализа выделены три переменных: оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах и первичная оценка по шкале Downes. Прогноз вероятной госпитализации в ОРИТН может осуществить любой врач, а также средний медицинский персонал на этапе родового зала в момент развития первичных дыхательных нарушений, не используя специальных приспособлений или реактивов, не травмируя ребёнка. Разработанный нами способ прогноза показал высокую точность – 80,9%, чувствительность – 82,5% и специфичность – 80,3%. Оформлен патент на изобретение: RU № 2766813; 15.03.2022. Также создан

онлайн-калькулятор на базе Microsoft Excel, позволяющий врачу быстро провести расчёт прогноза вероятности госпитализации пациента в ОРИТН на персональном компьютере или мобильном устройстве (телефон, планшет).

На основании полученных данных о структуре пациентов с ТТН, тяжести ДН и характера респираторной поддержки, а также вариантах маршрутизации по отделениям нами разработан протокол CPAP-терапии на этапе родового зала/ операционной, который лёг в основу проспективного исследования. Оценка дыхательных нарушений по шкале Downes может рассматриваться как наиболее доступный способ объективизации данных о клинической картине ТТН. К тому же результаты ретроспективного анализа определили данную шкалу как наиболее чувствительную прогностическую характеристику тяжести заболевания. Нами определено показание к проведению и пролонгации CPAP-терапии в родовом зале на основании оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов. Минимальная продолжительность времени CPAP также увеличена до 20 минут, а максимальная продолжительность в 60 минут определена общей длительностью нахождения новорождённого в родовом зале, которая не превышает 2х часов.

В ходе проспективного периода на протяжении 6 месяцев 2021 года мы провели исследование эффективности и безопасности разработанного протокола CPAP-терапии в родовом зале. Сравнительный анализ пациентов до внедрения протокола CPAP (n=201) и после, то есть пациентов проспективного исследования (n=110), показал высокую эффективность разработанного нами метода. Об этом говорит значительное снижение тяжести заболевания пациентов с ТТН, а именно: снижение частоты госпитализации в ОРИТН с 69,7% до 19,0% ($p<0,001$) и в ОПН с 82,1% до 35,7% ($p<0,001$), снижение частоты установки венозного доступа с 88,6% до 11,1% ($p<0,001$), в том числе установки периферических венозных катетеров с 74,6% до 11,1% ($p<0,001$) и пупочных венозных катетеров 24,4% до 0 ($p<0,001$), проведения АБТ с 33,8% до 4,0% ($p<0,001$), проведения парентерального питания с 87,6% до 10,3% ($p<0,001$), уменьшение продолжительности общей госпитализации с 10 до 3 суток ($p<0,001$).

Стандартизированный подход к оценке дыхательной недостаточности и определение показаний для CPAP-терапии доказали, что несмотря на одинаковый процент пациентов с проведённым CPAP в родовом зале в группах 2020 и 2021, частота госпитализации из НО в ОРИТН снизилась в 5 раз (с 14,7% до 3,1%, $p<0,001$). У детей с развитием клинической картины ТТН на этапе родового зала и проведённым CPAP по протоколу ни один пациент не госпитализирован в дальнейшем из НО в ОРИТН. Одной из задач исследования было воздействие именно на эту группу пациентов, которые продемонстрировали самое тяжёлое течение ТТН.

Такие выраженные различия в показателях до и после введения протокола мы связываем с тем, что именно оказание ранней респираторной помощи пациентам с ТТН, позволяет избежать гипоксемии и следующих за ней нарастания дыхательной, неврологической и энтеральной недостаточности. Ведь именно эти показания были основными причинами перевода детей в ОРИТН и ОПН, помимо гипербилирубинемии и маловесности. Купирование симптомов ДН на этапе родового зала позволило наблюдать пациентов в условиях НО, не отлучая от матери, и выписывать из МО в среднем на 3 сутки жизни.

Анализ оценки ДН и продолжительности CPAP в родовом зале показал, что пациенты НО и ОРИТН первично характеризовались одинаковой оценкой по шкале Downes в 4 балла, но в последствии у большинства пациентов НО (77,8%) дыхательные нарушения уменьшились до 2 баллов через 20-40 мин CPAP. Напротив, большинству пациентов, переведённых в ОРИТН (70,0%), CPAP проводился в течение 60 мин, что привело к снижению ДН только с 4 до 3х баллов. Следовательно, сохранение ДН с оценкой по шкале Downes в 4 балла на 40 минуте можно считать прогностическим фактором тяжёлого течения ТТН и вероятной госпитализации в ОРИТН.

Безопасность внедрённого в работу протокола CPAP-терапии в родовом зале подтверждена отсутствием случаев повреждения носовых ходов у детей (стеноза или кровотечения), а также частотой диагностированного пневмоторакса,

которая не увеличилась в сравнении с 2020 годом и составила 1,6% в группе 2021 (p=0,72).

Следующей задачей, требующей глубокого анализа, была выявленная в ходе ретроспективного исследования высокая частота установленных диагнозов церебрального повреждения: церебральной ишемии и СЭК. Внедрение эффективной респираторной поддержки методом CPAP позволило значимо снизить количество пациентов с церебральной ишемией с 86,1% до 32,5% (p<0,001). В отличие от имеющихся данных, где СЭК у доношенных диагностировался не более чем в 0,5 случаях на 1000 живорождённых детей [183, 197, 200], в нашем исследовании частота СЭК оставалась на прежнем уровне - 13,4% в 2020 году и 14,3% в 2021 (p=0,82) и не менялась в ответ на введение протокола CPAP и оптимизацию респираторной стратегии. Исследования по связи ТТН и церебральных нарушений в настоящее время фрагментарны несмотря на то, что в основе церебрального повреждения как ишемического, так и геморрагического характера может лежать гипоксемия на фоне дыхательных нарушений [157, 208]. При формировании критериев включения в исследование мы использовали важные ограничения по тяжести состояния пациентов. Так, асфиксия тяжёлой степени, потребность в сердечно-лёгочной реанимации, ИВЛ через ЭТТ, судорожный синдром, являлись критериями невключения. Однако пациенты со средней и умеренной асфиксией с оценкой по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 мин после рождения были включены в исследование. Таких детей в ретроспективном исследовании оказалось 182 (86,6%), из них диагноз церебральная ишемия при выписке установлен 158 (86,8%) пациентам. Пациентов без асфиксии – 19 (13,4%), из них с диагнозом церебральная ишемия – 15 (78,9%). Анализ показал, что наличие и отсутствие средней и умеренной асфиксии при рождении у пациентов с ТТН не влияет на частоту развития церебральной ишемии (p=0,34). Из представленных данных можно сделать вывод, что в большинстве случаев задержка фетальной жидкости и развитие ТТН происходили на фоне неэффективной аэрации лёгких во время первых вдохов, в том числе, и вследствие асфиксии средней и умеренной тяжести при рождении. Что особенно

важно, наличие церебральной ишемии у пациентов с ТТН существенно усугубляло тяжесть их состояния, с более частой госпитализацией в ОПН (93,8% против 6,4%, p<0,001) и ОРИТН (37,5% против 10,3%, p=0,001), более продолжительной госпитализацией в ОРИТН (16,5 (10-20,5) против 9 (8-12) ч, p=0,047) и общей продолжительностью госпитализации (10 (7,5-12) против 3 (2-3) суток, p<0,001).

Помимо клинической, отмечена также экономическая эффективность разработанного протокола CPAP-терапии, позволившего сэкономить порядка 14 369 481 рублей из средств ТФОМС за период проведения исследования.

Для выявления церебрального повреждения в обоих периодах исследования были использованы данные клинической картины, НСГ, а также осмотр и заключение детского невролога. Учитывая выявленную значимость неврологической патологии, для более детальной оценки повреждения центральной нервной системы при развитии клинической картины ТТН, в проспективном исследовании мы применили дополнительные методы диагностики: мониторинг церебральной оксигенации (ЦО) и оценку уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ТТН.

Исследование ЦО с помощью близкой к инфракрасной спектроскопии (NIRS) определяет средневзвешенную концентрацию оксигемоглобина как артериальной, так и венозной крови и отношение между доставкой и потреблением кислорода в ткани [71]. В процессе CPAP-терапии в родовом зале мы проводили одноканальный мониторинг ЦО, который начинался в течение 10 минут от развития дыхательных нарушений и продолжался до момента отлучения пациента от респираторной поддержки или перевода в ОРИТН. Стоит отметить, что по данным исследований, ЦО имеет высокую корреляцию с венозной сатурацией крови [37, 149], а при исследовании мы поддерживали целевую сатурацию пациентов выше 91% в течение всей процедуры с помощью титрования фракции кислорода во вдыхаемой воздушной смеси.

Имеющиеся в литературе данные говорят о том, что у здоровых новорождённых разных гестационных сроков и способов родоразрешения ЦО

показывает увеличение показателей к 7-8 минуте до 76-83% и далее переход в зону плато или небольшого снижения [36, 134, 135, 143, 168, 170]. Наши результаты также показали увеличение ЦО в группе здоровых новорождённых с 75% на 5 мин до 80% на 15 мин с дальнейшим снижением показателей до 77-79%. В группе детей, больных ТТН обнаружено увеличение ЦО с 72 % на 10 мин до 81% на 60 мин жизни, с дальнейшим снижением до 79-80%. В отличие от здоровых новорождённых, пациенты с ТТН показали более низкий начальный уровень ЦО, а также значительную задержку роста ЦО – в среднем на 45 минут.

Несмотря на то, что корреляция тяжести ДН с оценкой по шкале Downes и ЦО не отмечена, а также не обнаружено разницы ЦО у пациентов с диагнозом церебральная ишемия и без неврологического повреждения, наблюдается общая тенденция к снижению и замедленному росту показателей ЦО при любом уровне дыхательных нарушений у пациентов с ТТН. Этот факт может указывать на имеющиеся в процессе развития заболевания нарушения между доставкой и потреблением кислорода. Результаты множества исследований доказали связь между периодами низкой ЦО и неблагоприятными исходами у новорождённых, такими как смертность, некротизирующий энтероколит, краткосрочные и отдалённые неврологические нарушения в возрасте 2-3 лет [38, 39, 40, 41, 163]. Однако из всех пациентов с ТТН в исследовании ЦО диагноз церебральная ишемия установлен лишь у 16 (21,3%), что может свидетельствовать о высоких компенсаторных способностях ЦНС и возможностях её восстановления.

Важной частью проспективного периода исследования явился анализ уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ТТН и здоровых новорождённых. В нашей работе было исследовано 3 фактора: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов бета (NGF-b). Первое исследование сыворотки проведено 85 пациентам с ТТН и 20 здоровым новорождённым (группа контроль) через 6-12 часов после рождения, а второе исследование проведено на 5-10 сутки только у детей с ТТН, потребовавших госпитализации в ОПН. Из трёх исследуемых факторов статистически значимые

результаты были связаны с NGF-b. Пациенты в общей группе ТТН, а также пациенты, сформировавшие церебральную ишемию при выписке, имели более низкий уровень NGF-b в сравнении со здоровыми детьми в первом исследовании, то есть через 6-12 часов после рождения: 3152 (27-4680) и 4056 (2484-5286) против 5230 (4373-5815) pg/ml, $p<0,001$ и $p=0,02$ соответственно. Стоит отметить, что анализ литературных источников показал обратную корреляцию низкого уровня NGF-b и тяжести церебрального повреждения различного генеза [19, 21]. Однако у пациентов как в общей группе ТТН, так и с развитием церебрального повреждения показатели NGF-b в динамике на 5-10 сутки жизни, не отличались от здоровых детей. Это также может свидетельствовать о том, что, несмотря на значимое влияние дыхательной недостаточности на депрессию фактора роста нервов, всё же происходит восстановление активности нейротрофических процессов.

Использованные нами дополнительные методы исследования позволили подтвердить предположение о том, что дыхательные нарушения при ТТН оказывают значимое влияние на ЦНС. Отклонения от нормальных показателей обнаружены как на уровне тканевой оксигенации, так и на биохимическом уровне - активности нейротрофических факторов. Однако значения изучаемых факторов в обоих случаях показали их восстановление до уровня здоровых детей. Прямой взаимосвязи с отклонениями в показателях ЦО и нейротрофических факторов с развитием церебральной ишемии в исследовании не обнаружено.

Однако, результаты проведённого исследования уже на пренатальном этапе позволяют выделить группы риска развития ТТН и церебральной ишемии, что даёт врачу возможность провести консультирование беременной женщины и соответствующим образом подготовить реанимационное место и респираторное оборудование в родовом зале. К факторам риска развития ТТН относятся: беременность в результате ЭКО, многоплодная беременность, мужской пол ребёнка, роды в сроке 37^0 - 38^6 недель, родоразрешение путём кесарева сечения, а также низкая масса ребёнка к сроку гестации. К факторам риска развития церебральной ишемии у пациентов с ТТН относятся дети из многоплодной

беременности (p<0,001, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39), беременности в результате ЭКО (p<0,001, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9) и маловесные дети к сроку гестации (p=0,001).

Подводя итоги, необходимо сказать, что проведенное исследование показало взаимосвязь ТТН и церебрального повреждения у новорождённых как ишемического, так и геморрагического характера, выявило анамнестические и клинические факторы, позволяющие прогнозировать течение ТТН и развитие церебральной ишемии. Доказана роль эффективной ранней респираторной поддержки в снижении продолжительности, тяжести заболевания, частоты диагностируемого церебрального повреждения у новорождённых с ТТН, а также финансовых затрат на лечение данной группы пациентов. Более того проведённое исследование показало, что дыхательные нарушения при ТТН оказывают влияние на процессы ЦО, а также активность фактора роста нервов (NGF-b), но несмотря на это церебральное повреждение формируется только у каждого 3 пациента, а ЦО и уровень NGF-b показали восстановление в динамике до уровня здоровых детей.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинической картины и респираторной тактики показал, что наибольшая тяжесть течения ТТН развивается у пациентов с оценкой дыхательной недостаточности по шкале Downes в 3 и более баллов при отсутствии CPAP-терапии на этапе родового зала.

2. Доношенные пациенты с ТТН составляют группу высокого риска по развитию дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки (81,4%), госпитализации в ОРИТН (69,7%) и ОПН (82,1%), установке венозного доступа (88,6%), развитию церебральной ишемии (86,1%) и большой продолжительности госпитализации – в среднем 10 дней.

3. Создано решающее правило, позволяющее в момент развития первичных дыхательных нарушений с высокой точностью – 80,9%, чувствительностью – 82,5%, и специфичностью – 80,3% прогнозировать течение ТТН и вероятность госпитализации ребёнка из родового зала в ОРИТН или физиологическое неонатальное отделение.

4. Разработан эффективный и безопасный метод CPAP-терапии пациентов с ТТН на этапе родового зала, позволивший снизить частоту госпитализации в ОРИТН с 69,7% до 19,0% ($p<0,001$) и в ОПН с 82,1% до 35,7% ($p<0,001$), частоту установки венозного доступа с 88,6% до 11,1% ($p<0,001$), проведение эмпирической антибактериальной терапии с 33,8% до 4,0% ($p<0,001$), проведение парентерального питания с 87,6% до 10,3% ($p<0,001$), частоту церебральной ишемии с 86,1% до 32,5% ($p<0,001$), а также продолжительность общей госпитализации с 10 до 3 суток ($p<0,001$).

5. Доказано влияние дыхательных нарушений при ТТН на церебральную оксигенацию (ЦО) и концентрацию нейротрофических факторов. Пациенты с ТТН достигали верхней границы ЦО 80-81% только к 60 минуте жизни, тогда как здоровые новорождённые к 15 минуте, при этом выявлено значимое снижение уровня фактора роста нервов бета (NGF-b) у детей с ТТН через 6-12 ч после рождения по сравнению со здоровыми новорождёнными.

6. Выделены факторы риска развития церебральной ишемии у пациентов с ТТН, а именно: маловесные дети к сроку гестации (p=0,001), родившиеся от многоплодной беременности (p<0,001, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39) и в результате ЭКО (p<0,001, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью эффективного лечения ТТН, врачу любой специальности, оказывающему помощь новорождённому ребёнку важно своевременно диагностировать заболевание и оценить потребность в респираторной поддержке, что позволит значительно снизить тяжесть ТТН, продолжительность госпитализации, а также риск церебрального повреждения. С этой целью мы разработали метод CPAP-терапии доношенных пациентов в родовом зале. Данные практические рекомендации могут быть использованы в родовспомогательных учреждениях любого уровня: как перинатальных центрах, так и небольших родильных домах первого уровня, с отсутствием ОРИТН, позволяя в большинстве случаев разрешить дыхательные нарушения непосредственно в родовом зале, не прибегая к обращению в реанимационно-консультативные центры для перегоспитализации ребёнка (таблица 7.1).

Таблица 7.1

Рекомендации по технике проведения CPAP-терапии в родовом зале доношенным новорождённым с клинической картиной ТТН

Врачебный контингент использования протокола	1. Врач-неонатолог 2. Врач-анестезиолог-реаниматолог 3. Врач-акушер-гинеколог 4. Врач-педиатр
Показания	Доношенные новорождённые с развитием дыхательных нарушений в течение 60 минут после рождения с оценкой по шкале Downes 3 – 6 баллов
Противопоказания	1. Тяжёлая асфиксия при рождении 2. Грубые неврологические нарушения, судороги 3. Необходимость продлённой ИВЛ 4. ВПР, связанные с нарушением витальных функций 5. Другие состояния, которые по мнению врача требуют иной терапии
Необходимое оборудование	1. Пульсоксиметр 2. Респираторное оборудование: a. источник сжатого воздуха и кислорода b. аппарат для проведения CPAP (NeoPuff, Поток) c. Т-образный дыхательный контур

	d. лицевая маска 1 размера e. ЭТТ - ID 2.5 3. Электроаспиратор, санационный катетер Ch/Fr № 8 4. Желудочный зонд Ch/Fr № 8 5. Термодатчик
Параметры CPAP	Стартовые параметры: MAP - 8 смH2O, FiO_2-0.21 Далее возможна корректировка FiO_2 ступенчато на 10-20 % для поддержания целевой сатурации выше 91% на правой руке
Начало процедуры CPAP-терапии	При наличии показаний, врач начинает проведение масочной CPAP-терапии с переходом на MnCPAP (ЭТТ вводится в носовой проход на глубину равную середине расстояния между мочкой уха и крылом носа, ЭТТ фиксируется лейкопластырем к коже между верхней губой и носом). Начинается проведение мониторинга SpO2 на правой руке. В желудок вводится орогастральный зонд
На 20 минуте проведения MnCPAP	Ребёнок оценивается по шкале Downes: — если <3 баллов, то ЭТТ извлекается из носа, ребёнок отлучается от респираторной поддержки, и в течение 5 минут исследователь проводит наблюдение за ребёнком: • если в течение 5 минут без респираторной поддержки ДН <3 баллов, не нарушено состояние по другим органам и системам, то ребёнок переводится в НО под наблюдение в течение не менее 12 часов; • если в течение 5 минут без респираторной поддержки симптомы ДН наросли до оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов, то врач возобновляет проведение MnCPAP по описанной выше технологии; — если на 20 минуте проведения MnCPAP дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне - 3-5 баллов по шкале Downes, MnCPAP проводится дальше, методика не меняется; — если на 20 минуте ДН с 3-4 баллов наросла до 5 баллов и более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ); — если изначально было 6 баллов и сохраняется 6 баллов или более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержке (CPAP или ИВЛ)
На 40 минуте проведения	Проводится такая же оценка состояния и действия, как и на 20

MnCPAP	минуте
На 60 минуте проведения MnCPAP	Проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 и 40 минуте, но, если дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне или наросли, ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянию типе респираторной поддержки (CPAP или ИВЛ)
Примечание	Если по каким-либо причинам приходится прервать проведение CPAP на этапе родового зала (например, необходимо освободить операционную для проведения следующего родоразрешения), ребёнок оценивается по тем же принципам и транспортируется в ОРИТН или НО

Проведённое исследование позволило выделить анамнестические и клинические факторы риска, позволяющие выделить среди доношенных детей с ТТН выделить группу риска развития церебральной ишемии. Исходя из этого, разработаны практические рекомендации для врачей неонатальных отделений (таблица 7.2).

Таблица 7.2

Рекомендации по наблюдению детей с ТТН в неонатальных отделениях

Вспомогательные данные, на основании которых может быть подтвержден высокий риск формирования церебральной ишемии	Рекомендации
<u>Анамнестические данные</u> • беременность в результате ЭКО • многоплодная беременность <u>Клинические данные</u> • ребёнок маловесный к сроку гестации	При наличии у доношенного ребёнка с ТТН перечисленных анамнестических и клинических данных, необходимо: 1. провести развёрнутый клинический осмотр с акцентом на неврологическом статусе ребёнка; 2. провести НСГ; 3. привлечь детского невролога на консультацию пациента; 4. при необходимости провести дополнительные методы диагностики (ЭЭГ, МРТ головного мозга).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АДМА	асимметричный диметиларгинин
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР	врождённый порок развития
ГВ	гестационный возраст
ГИЭ	гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ИВЛ	искусственная вентиляции лёгких
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
КСГ	клинико-статистическая группа
КЩС	кислотно-щелочное состояние
МКБ-10	Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
МО	медицинская организация
МРТ	магнитно-резонансная томография
НО	неонатальное отделение
НСГ	нейросонография
ОАК	общий анализ крови
ОПН	отделение патологии новорождённых
ОР	относительный риск
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых
ОРС	открытая реанимационная система
ОШ	отношение шансов
ПВИ	перивентрикулярная ишемия

ПВХ	поливинилхлорид
ПЛГ	персистирующая лёгочная гипертензия
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РСВ	респираторно-синцитиальный вирус
СРБ	С – реактивный белок
СЭК	субэпендимальное кровоизлияние
Т4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ТТН	транзиторное тахипноэ новорождённых
ТФОМС	территориальный фонд обязательного медицинского страхования
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
ЦО	церебральная оксигенация
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭДТА	этилендиаминтетраацетат
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭТТ	эндотрахеальная трубка
ЭЭГ	электроэнцефалография
BDNF	brain-derived neurotropic factor – нейротрофический (нейротропный) фактор головного мозга
BE	дефицит / избыток оснований
BinCPAP	Биназальный CPAP
CO_2	углекислый газ
Covid-19	новая коронавирусная инфекция
CPAP	continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях

ENaC	эпителиальные натриевые каналы
FiO2	fraction of inspired oxygen — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
GFAP	нейрональный глиальный фибриллярный кислый белок
HFNC	high-flow nasal cannula – высокопоточные назальные канюли
ID	внутренний размер эндотрахеальной трубки
MAP	mean airway pressure – среднее давление в дыхательных путях
Me	медиана
MnCPAP	мононазальный CPAP
NGF-b	beta-nerve growth factor – фактор роста нервов бета
NHFV	nasal high-frequency ventilation – назальная высокочастотная вентиляция
NIPPV	nasal intermittent positive pressure ventilation – назальная прерывистая вентиляция с положительным давлением
NIRS	near-infrared spectroscopy – близкая к инфракрасной спектроскопия
NLR	индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам
NO	оксид азота
NSE	нейроспецифическая энолаза
NT-3,4	нейротрофины -3 и -4
NT-proBNP	N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа
O_2	кислород
OD	наружный размер эндотрахеальной трубки
pH	водородный показатель (от лат. pondus Hydrogenii)
PeeP	положительное давление в конце выдоха
PiP	пиковое инспираторное давление
pO_2/FiO_2	индекс отношения парциального давления O_2 в артериальной крови к фракции O_2 во вдыхаемом воздухе
Q1 (LQ)	первый (нижний) квартиль

Q3 (HQ)	третий (верхний) квартиль
Rate	частота дыхания в минуту
RDW	ширина распределения красных клеток
SpO2	saturation of peripheral oxygen – периферическая сатурация кислорода
UCH-L1	убиквитинкарбокситерминальная гидролаза L1
VEGF	vascular endothelial growth factor – васкулоэндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Врожденная пневмония: клинические рекомендации / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Е. Н. Балашова [и др.]. – DOI 10.24411/2308-2402-2017-00049 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 133-148.

2. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии головного мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 4–8.

3. Захарова, Н. Б. Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при церебральной патологии / Н. Б. Захарова, О. Н. Воскресенская, Ю. С. Тарасова // Врач. – 2014. – № 10. – С. 12-14.

4. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва: ВУНМЦ, 2000. – 41 с.

5. Королева, Е. С. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы / Королева Е. С., Алифирова В. М. – Текст: электронный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – №3. – С. 62–71. – URL: https: //cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-neyrogeneza-i-angiogeneza-pri-ishemicheskom-insulte-obzor-literatury (дата обращения: 28.03.2022).

6. Михаленко, И. В. Клинико-биохимическая характеристика недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И. В. Михаленко, Е. В. Михалев, С. П. Ермоленко // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 113-117.

7. Неонатология: национальное руководство: краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 896 с. – ISBN 978-5-9704-4877-9.

8. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н. – 2017. – 160 с. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/ (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

9. Об утверждении «Методических рекомендаций по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования»: приказ Федерального Фонда Обязательного Медицинского Страхования от 14 ноября 2013 № 229. – URL: https://tfomssk.ru/documents/detail.php?ID=1775 (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

10. Ольхова, Е. Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии: руководство для врачей. Т. 1 / Е. Б. Ольхова. – Москва: Фирма СТРОМ, 2016. – 360 с. – ISBN 978-5-900094-48-9.

11. О направлении рекомендаций "Способы оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп болезней (КСГ)": письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года № 14-6/10/2-5305: прекратило действие. – URL: https://base.garant.ru/70307014/ (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

12. О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи: приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 10 декабря 2013 № 916н. – URL: https://base.garant.ru/70555282/ (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

13. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов: постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2020 г. № 2299. – URL: https://tfomssk.ru/documents/detail.php?ID=5964 (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

14. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика / М. И. Пыков, К. В. Ватолин. – Москва: Видар-М, 2001. – 680 с. – ISBN 5-88429-057-8.

15. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо Министерства Здравоохранения

Российской Федерации от 4 марта 2020 г. № 15-4/И/2-2570 / под редакцией профессора Е. Н. Байбариной. – 2020. – 55 с. – URL: http://niiomm.ru/attachments/article/370/Реанимация%20и%20стабилизация%20состояния%20новорожденных%20детей%20в%20родильном%20зале%202020.pdf (дата обращения: 15.07.2022). – Текст: электронный.

16. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения: клинические рекомендации [утверждены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2021 году] / разработчики Российское общество акушеров-гинекологов, ООО "Ассоциация анестезиологов-реаниматологов" (ААР), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – 2021. – 106 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1 (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

17. Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода / Н. А. Щелчкова, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 25-33.

18. Содержание нейрон специфической енолазы и нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов / А. Ю. Морозова, Ю. П. Милютина, А. В. Арутюнян, И. И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 38–42.

19. Соколова, М. Г. Нейротрофины - маркеры репаративно-деструктивного процессав цнс у детей, больных детским церебральным параличом / М. Г. Соколова. – DOI 10.17816/mechnikov20157193-96 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.

20. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), Российское общество неонатологов (РОН). – 2019. – 37 с. – URL:

https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/02/protokol_hypothermia_2019.pdf (дата обращения 15.07.2022). – Текст: электронный.

21. Фактор роста нервов – диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей / Красноруцкая О. Н., Бугримов Д. Ю., Зуйкова А. А. [и др.]. – Текст: электронный. //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: https: //science-education.ru/ru/article/view?id=25199 (дата обращения: 28.03.2022).

22. ACOG committee opinion no. 559: cesarean delivery on maternal request. – DOI 10.1097/01.AOG.0000428647.67925.d3 // Obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 121, iss.4. – P. 904-907.

23. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth / S. Sengupta, V. Carrion, J. Shelton [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2013.2581 // JAMA pediatrics. – 2013. – Vol. 167, iss. 11. – P. 1053-1059.

24. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery / C. Gyamfi-Bannerman, E. A. Thom, S. C. Blackwell [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1516783 // The New England journal of medicine. – 2016. – Vol. 374, iss. 14. – P. 1311-1320.

25. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study / N. Badawi, J. J. Kurinczuk, J. M. Keogh [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.317.7172.1549 // BMJ. – 1998. – Vol. 317, iss. 7172. – P. 1549-1553.

26. Antibiotic use in newborns with transient tachypnea of the newborn / A. S. Weintraub, C. T. Cadet, R. Perez [et al.] – DOI 10.1159/000346057 // Neonatology. – 2013. – Vol. 103, iss. 3. – P. 235-240.

27. Assessment of resistance of nasal continuous positive airway pressure interfaces / E. A. Green, J. A. Dawson, P. G. Davis [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2018-315838 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2019. – Vol. 104, iss. 5. – P. F535-F539.

28. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma / D. J. Birnkrant, C. Picone, W. Markowitz [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.20481 // Pediatric pulmonology. – 2006. – Vol. 41, iss. 10. – P. 978-984.

29. Avery, M. E. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth / M. E. Avery, O. B. Gatewood, G. Brumley. – DOI 10.1001/archpedi.1966.0209,0070078010. – Text // American journal of diseases of children (1960). – 1966. – Vol. 111, № 4. – P. 380-385.

30. Benarroch, E. E. Brain-derived neurotrophic factor: regulation, effects, and potential clinical relevance / E. E. Benarroch. – DOI 10.1212/wnl.0000000000001507 // Neurology – 2015. – Vol. 84, iss. 16. – P. 1693-1704.

31. Bertorello, A. M. The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks / A. M. Bertorello, J. I. Sznajder. – DOI 10.1165/rcmb.2005-0297TR // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2005. – Vol. 33, iss. 5. – P. 432-437.

32. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy / L. F. Chalak, P. J. Sánchez, B. Adams-Huet [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.10.067 // The Journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 164, iss. 3. – P. 468-474.e1.

33. Carmeliet, P. Molecular basis of angiogenesis: role of VEGF and VE-cadherin / P. Carmeliet, D. Collen. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06320.x // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 902, iss. 1. – P. 249-264.

34. Case-based hospital payment systems / Sh. O'Dougherty, C. Cashin, E. Samyshkin [et al.] // Designing and implementing health care provider payment systems: how to manuals / editors J. C. Langenbrunner, C. Cashin, S. O'Dougherty. – Washington: The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2009. – P. 125–214.

35. Castorena-Torres, F. Aquaporine-5 and epithelial sodium channel β-subunit gene expression in gastric aspirates in human term newborns / F. Castorena-Torres, M. R. Alcorta-García, V. J. Lara-Díaz. – DOI 10.1016/j.heliyon.2018.e00602 // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, iss. 4. – P. e00602.

36. Cerebral and peripheral regional oxygen saturation during postnatal transition in preterm neonates / C. Binder, B. Urlesberger, A. Avian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.01.026 // The Journal of pediatrics. – 2013. – Vol. 163, iss. 2. – P.

394-399.

37. Cerebral NIRS as a marker of sup erior vena cava oxygen saturation in neonates with congenital heart disease / Z. Ricci, C. Garisto, I. Favia [et al.] // Academic radiology. – 2010. –. Vol. 20, iss. 11. – P. 1040-1045.

38. Cerebral oxygenation and autoregulation in preterm infants (early NIRS study) / V. Y. Chock, S. H. Kwon, N. Ambalavanan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.08.036 // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 227. – P. 94-100.e1.

39. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome / M. C. Toet, P. M. Lemmers, L. J. van Schelven, F. van Bel. – DOI 10.1542/peds.2005-0987 // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, iss. 2. – P. 333-339.

40. Cerebral oxygenation in preterm infants with necrotizing enterocolitis / C. Howarth, J. Banerjee, T. Leung [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-0337 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146, iss. 3. – P. e20200337.

41. Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years / E. A. Verhagen, K. N. Van Braeckel, C. N. van der Veere [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.12622 // Developmental medicine and child neurology. – 2015. – Vol. 57, iss. 5. – P. 449-455.

42. Changes in cerebral oxygenation during early postnatal adaptation in newborns delivered by vacuum extraction measured by near-infrared spectroscopy / T. Karen, M. Wolf, R. Nef [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2431-14-21. – Text: electronic // BMC pediatrics. – 2014. – Vol. 14. – Article number 21. – URL: https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2431-14-21.pdf. – Date of pablication: 27.01.2014.

43. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. / N. S. Chouthai, J. Sampers, N. Desai, G. M. Smith. – DOI 10.1203/01.PDR.0000061588.39652.26 // Pediatric research. – 2003. – Vol. 53, iss. 6. – P. 965-969.

44. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages / H. Sun, F. Xu, H. Xiong [et al.]. – DOI 10.1007/s00408-013-9475-3 //

Lung. – 2013. – Vol. 191, № 4. – P. 425-433.

45. Clark, R. H. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more / R. H. Clark. – DOI 10.1038/sj.jp.7211242 // Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 251-257.

46. Cleveland, R. H. A radiologic update on medical diseases of the newborn chest / R. H. Cleveland. – DOI 10.1007/BF02011835 // Pediatric radiology. – 1995. – Vol. 25, iss. 8. – P. 631-637.

47. Committee on obstetric practice. ACOG Committee Opinion: number 326, december 2005: inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia / Committee on obstetric practice, American college of obstetricians and gynecologists – DOI 10.1097/00006250-200512000-00056 // Obstetrics and gynecology. – 2005. – Vol. 106, iss. 6. – P. 1469-1470.

48. Comparative trial of the effectiveness of nasal interfaces used to deliver continuous positive airway pressure for a brief period in infants with transient tachypnea of the newborn / U. Cakir, D. Yildiz, E. Okulu [et al.]. – DOI 10.1016/j.arbres.2019.07.027 // Archivos de bronconeumología. – 2020. – Vol. 56, iss. 6. – P. 373-379.

49. Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings / S. P. Miller, C. C. Cozzio, R. B. Goldstein [et al.] // AJNR. American journal of neuroradiology. – 2003. – Vol. 24, iss. 8. – P. 1661-1669.

50. Comparison of delivered distending pressures in the oropharynx in preterm infant on bubble CPAP and on three different nasal interfaces / D. Sharma, S. Murki, S. Maram [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24752 // Pediatric pulmonology. – 2020. – Vol. 55, iss. 7. – P. 1631-1639.

51. Continuous positive airway pressure and the burden of care for transient tachypnea of the neonate: retrospective cohort study / C. Gizzi, R. Klifa, M. G. Pattumelli [et al.]. – DOI 10.1055/s-0034-1543988 // American journal of perinatology. – 2015. – Vol. 32, iss. 10. – P. 939-943.

52. Copetti, R. The 'double lung point': an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn / R. Copetti, L. Cattarossi. – DOI 10.1159/000097454 // Neonatology. – 2007. – Vol. 91, iss. 3. – P.203-209.

53. Correlation between transient tachypnea of the newborn and wheezing attack / M. Cakan, B. Nalbantoğlu, A. Nalbantoğlu [et al.]. – DOI 10.1111/j.1442-200X.2011.03438.x // Pediatrics international. – 2011. – Vol. 53, iss. 6. – P. 1045-1050.

54. Corrigendum to “De-terminants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum”. / A. Flock, S. K. Weber, N. Ferrari [et al.]. – DOI 10.1016/j.psyneuen.2016.11.001 // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Vol. 78. – P. 257.

55. Cranial ultrasound evaluation in term neonates / R. Luciano, I. Bersani, G. Mancini [et al.]. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2020.104983 // Early human development. – 2020. – Vol143. – P. 104983.

56. Cummings, J. J. Nitric oxide decreases lung liquid production in fetal lambs / Cummings J. J. – DOI 10.1152/jappl.1997.83.5.1538 // Journal of applied physiology. – 1997. – Vol. 83, iss. 5. – P. 1538-1544.

57. De Luca, D. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data / D. De Luca, V. Dell'Orto. – DOI 10.1136/archdischild-2016-310664 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2016. – Vol. 101, iss. 6. – P. F565-F570.

58. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound / J. Liu, Y. Wang, W. Fu [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000000197 // Medicine. – 2014. – Vol. 93, iss. 27. – P. e197.

59. Different antibiotic strategies in transient tachypnea of the newborn: an ambispective cohort study / J. Li, J. Wu, L. Du [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-015-2526-4 // European Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 174, iss. 9. – P. 1217-1223.

60. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. / N. Matoba, Y. Yu, K. Mestan [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-1222 // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, iss. 5. – P. 1320-1328.

61. Dopamine treatment does not need speed recovery of newborns from

transient tachypnea / N. Guzoglu, N. Uras, H. T. Aksoy [et al.]. – DOI 10.1515/jpm-2015-0077 // Journal of perinatal medicine. – 2016. – Vol. 44, iss. 4. – P. 477-480.

62. Douglas-Escobar, M. Biomarkers of hypo-xic-ischemic encephalopathy in newborns review / M. Douglas-Escobar, M. D. Weiss. – DOI 10.3389/fneur.2012.00144. – Text: electronic // Frontiers in neurology. – 2012. – Vol. 3. – P. 144. – URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2012.00144/full. – Date of pablication: 02.11.2012.

63. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice / E. Hummler, P. Barker, J. Gatzy [et al.]. – DOI 10.1038/ng0396-325 // Nature genetics. – 1996. – Vol. 12, iss. 3. – P. 325-328.

64. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants: review / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P. G. Davis. – DOI 10.1002/14651858.CD005384.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Iss. 12, art. no. CD005384. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005384.pub2/epdf/full. – Date of pablication: 15.12.2016.

65. Edwards, M. O. Respiratory distress of the term newborn infant / M. O. Edwards, S. J. Kotecha, S. Kotecha. – DOI 10.1016/j.prrv.2012.02.002 // Paediatric respiratory reviews. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 29–36.

66. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb / M. J. Brown, R. E. Olver, C. A. Ramsden [et al.]. – DOI 10.1113/jphysiol.1983.sp014929 // The Journal of Physiology. – 1983. – Vol. 344, iss. 1. – P. 137-152.

67. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na+,K(+)-ATPase expression / E. Pinter, J. A. Peyman, K. Snow [et al.]. – DOI 10.1172/JCI115085 // The Journal of Clinical Investigation. – 1991. – Vol. 87, iss. 3. – P 821-830.

68. Effects of perinatal risk factors on common neonatal respiratory morbidities beyond 36 weeks of gestation / E. F. Badran, M. M. Abdalgani, M. A. Al-

Lawama [et al.] // Saudi medical journal. – 2012. – Vol. 33, iss. 12. – P. 1317-1323.

69. Effects of salbutamol on the treatment of transient tachypnea of the newborn / H. Babaei, S. Dabiri, L. M. Pirkashani, H. Mohsenpour. – DOI 10.22038/IJN.2018.31294.1430 // Iranian Journal of Neonatology. – 2019. – Vol. 10, iss. 1. – P. 42-49.

70. Elevated airway liquid volumes at birth: a potential cause of transient tachypnea of the newborn / E. V. McGillick, K. Lee, S. Yamaoka [et al.]. – DOI 10.1152/japplphysiol.00464.2017 // Journal of applied physiology. – Vol. 123, iss. 5. – P. 1204-1213.

71. Engelhardt, B. Use of near-infrared spectroscopy in the management of patients in neonatal intensive care units – an example of implementation of a new technology / B. Engelhardt, M. Gillam-Krakauer. – DOI 10.5772/37994 // Infrared spectroscopy – life and biomedical sciences / ed. Th. Theophanides. – London: IntechOpen, 2012. –. ISBN 978-953-51-0538-1. – P. 5-26.

72. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study / X. Ma, X. Xu, C. Chen [et al.] // Chinese medical journal. – 2010. – Vol. 123, № 20. – P. 2776-2780.

73. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 Update. / D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.]. – DOI 10.1159/000499361 // Neonatology. – 2019. – Vol. 115, iss. 4. – P. 432-450.

74. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma / T. Kuwai, Y. Kitadai, S. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1002/ijc.11068 // International journal of cancer. – 2003. – Vol. 105, iss. 2. – P. 176-181.

75. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter. – DOI 10.1038/nm0603-669 // Nature medicine. – 2003. – Vol. 9, iss. 6. – P. 669-676.

76. Gooding, C. A. Roentgenographic analysis of meconium aspiration of the newborn / C. A. Gooding, G. A. Gregory. – DOI 10.1148/100.1.131 // Radiology. – 1971. – Vol. 100, iss. 1. – P. 131-140.

77. Greisen, G. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? / G. Greisen, T. Leung, M. Wolf. – DOI 10.1098/rsta.2011.0261 // Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences. – 2011. – Vol. 369, iss. 1955. – P. 4440-4451.

78. Guglani, L. Transient tachypnea of the newborn / L. Guglani, S. Lakshminrusimha, R. M. Ryan. – DOI10.1542/pir.29-11-e59 // Pediatrics in Review. – 2008. – Vol. 29, iss. 11. – P. e59-e65.

79. Gunn, A. J. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy / A. J. Gunn, M. Thoresen. – DOI 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2 // Handbook of clinical neurology. – 2019. – Vol. 162. – P. 217-237.

80. Gupta, N. Fluid restriction in the management of transient tachypnea of the newborn: review / N. Gupta, M. Bruschettini, D. Chawla. – DOI 10.1002/14651858.CD011466.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – Iss. 2, art. no. CD011466. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011466.pub2/full. – Date of pablication: 18.02.2021.

81. Heinz E. R. Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review / E. R. Heinz, J. M. Provenzale. – DOI 10.2214/ajr.08.1321 // AJR. American journal of roentgenology. – 2009. – Vol. 192, iss. 1. – P. 41-47.

82. Hennigan, A. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection / A. Hennigan, R. M. O'Callaghan, Á. M. Kelly – DOI 10.1042/BST0350424 // *Biochemical Society transactions*. – 2007. – Vol. 35, iss. 2. – P. 424-427.

83. Hicklin, D. J. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis / D. J. Hicklin, L. M. Ellis. – DOI 10.1200/JCO.2005.06.081 // Journal of clinical oncology. – 2005. – Vol. 23, iss. 5. – P. 1011-1027.

84. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants: review / D. Wilkinson, C. Andersen, C. P. O'Donnell [et al.]. – DOI

10.1002/14651858.CD006405.pub3. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Iss. 2, art. no. CD006405. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006405.pub3/epdf/full . – Date of pablication: 22.02.2016.

85. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis: review / S. Beggs, Z. H. Wong, S. Kaul [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009609.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – Iss. 1, art. no. CD009609. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009609.pub2/epdf/full . – Date of pablication: 20.01.2014.

86. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children: review / S. Mayfield, J. Jauncey-Cooke, J. L. Hough [et al.]. – DOI.wiley.com/10.1002/14651858.CD009850.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – Iss. 3, art. no.: CD009850. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009850.pub2/epdf/full . – Date of pablication: 07.03.2014.

87. Ho, J. J. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants: review / J. J. Ho, P. Subramaniam, P. G. Davis. – DOI 10.1002/14651858.CD002271.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – Iss. 7, art. no. CD002271. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002271.pub2/full. – Date of pablication: 04.07.2015.

88. Ho, J. J. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants: review. / J. J. Ho, P. Subramaniam, P. G. Davis. – DOI10.1002/14651858.CD002271.pub3. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Vol. 10, iss. 10, art. no. CD002271. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002271.pub3/epdf/full . – Date of pablication: 15.10.2020.

89. Hooper, S. B. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process / S. B. Hooper, A. B. Te Pas, M. J. Kitchen. – DOI 10.1136/archdischild-2013-305704 //

Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2016. – Vol. 101, № 3. – P. F266-271.

90. Huang, E. J. Neurotrophins: roles in neuronal development and function / E. J. Huang, L. F. Reichardt. – DOI 10.1146/annurev.neuro.24.1.677 // Annual review of neuroscience. – 2001. – Vol. 24. – P. 677-736.

91. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations / P. C. Maisonpierre, M. M. Le Beau, R. Espinosa (3rd) [et al.]. – DOI 10.1016/0888-7543(91)90436-i // Genomics. – 1991. – Vol. 10, iss. 3. – P. 558-568.

92. Ilhan, O. Platelet mass index and prediction of severity of transient tachypnea of the newborn / O. Ilhan, M. Bor. – DOI 10.1111/ped.13899 // Pediatrics international. – 2019. – Vol. 61, iss. 7. – P. 697-705.

93. Ilhan, O. Randomized trial of mask or prongs for nasal intermittent mandatory ventilation in term infants with transient tachypnea of the newborn / O. Ilhan, M. Bor. – DOI 10.1111/ped.14104 // Pediatrics international. – 2020. – Vol. 62, iss. 4. – P. 484-491.

94. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study / E. Tutdibi, K. Gries, M. Bücheler [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2009-0314 // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, iss. 3. – P. e577-583.

95. Impact of prophylactic continuous positive airway pressure on transient tachypnea of the newborn and neonatal intensive care admission in newborns delivered by elective cesarean section / M. Y. Celebi, S. Alan, D. Kahvecioglu [et al.] – DOI 10.1055/s-0035-1560041 // American journal of perinatology. – 2016. – Vol. 33, iss. 1. – P. 99-106.

96. Increased asymmetric dimethylarginine levels in severe transient tachypnea of the newborn / D. U. Isik, A. Y. Bas, N. Demirel [et al.]. – DOI 10.1038/jp.2016.9 // Journal of perinatology. – 2016. – Vol. 36, iss. 6. – P. 459-462.

97. Inder, T. E. Intracranial hemorrhage: subdural, subarachnoid, intraventricular (term infant), miscellanous / T. E. Inder, J. M Perlman, J. J. Volpe // Volpe J. J. Volpe's Neurology of the Newborn. – 6 th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2018.

– P. 483-516.

98. Inhaled corticosteroids in transient tachypnea of the newborn: a randomized, placebo-controlled study / Y Vaisbourd, B. Abu-Raya, S. Zangen [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.23756 // Pediatric pulmonology. – 2017. – Vol. 52, iss. 8. – P. 1043-1050.

99. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn / B. Kao, S. A. Stewart de Ramirez, M. B. Belfort, A. Hansen. – DOI 10.1038/sj.jp.7211917 // Journal of perinatology. – 2008. – Vol. 28, iss. 3. – P. 205-210.

100. Inhaled procaterol for the treatment of transient tachypnea of the newborn / A. Taniguchi, M. Hayakawa, M. Matsusawa, S. Hayashi. – DOI 10.1111/ped.13699 // Pediatrics international. – 2018. – Vol. 60, iss. 11. – P. 1014-1019.

101. Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth / M. L. Siew, M. J. Wallace, M. J. Kitchen [et al.]. – DOI 10.1152/japplphysiol.91526.2008 // Journal of applied physiology. – Vol. 106, iss. 6. – P. 1888-1895.

102. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2019-covid-expanded, Chapter XVI, Certain conditions originating in the perinatal period (P00-P96) / World Health Organization. – URL: https: //icd.who.int/browse10/2019/en#/ (accessed 15.07.2022).

103. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis / Y. W. Wu, S. E. Hamrick, S. P. Miller [et al.]. – DOI 10.1002/ana.10619 // Annals of neurology. – 2003. – Vol. 54, iss. 1. – P. 123-126.

104. Jain, L. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor / L. Jain, D. C. Eaton. – DOI 10.1053/j.semperi.2006.01.006 // Seminars in perinatology. – 2006. – Vol. 30, iss. 1. – P. 34-43.

105. Jain, L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! / L. Jain. – DOI 10.1055/s-2007-1022471. – Text // American Journal of Perinatology. – 2008. – Vol. 25, iss. 2. – P. 75-78.

106. Jones, K. R. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family / K. R. Jones, L. F. Reichardt. – DOI

10.1073/pnas.87.20.8060 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1990. – Vol. 87, iss. 20. – P. 8060-8064.

107. Joshi, S. Lung growth and development / S. Joshi, S. Kotecha. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.007 // Early human development. – 2007. – Vol. 83, iss. 12. – P. 789-794.

108. Jöbsis, F. F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters / F. F. Jöbsis. – DOI 10.1126/science.929199 // Science. – 1977. – Vol. 198, iss. 4323. – P. 1264-1267.

109. Kassab, M. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn: review / M. Kassab, W. M. Khriesat, J. Anabrees. – DOI 10.1002/14651858.CD003064.pub3. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – Iss. 11, art. no. CD003064. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003064.pub3/epdf/full . – Date of pablication: 21.11.2015.

110. Kleinman, C. S. Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies / C. S. Kleinman, I. Seri. – 2nd ed. – Philadelphia: Elsevier. – 2012. – 576 p.

111. Kumar, A. Epidemiology of respiratory distress of newborns. / A. Kumar, B. V. Bha. – DOI10.1007/BF02823875 // Indian journal of pediatrics. – 1996. – Vol. 63, iss. 1. – P. 93-98.

112. Kurl, S. The first chest radiograph in neonates exhibiting respiratory distress at birth / S. Kurl, K. M. Heinonen, O. Kiekara. – DOI 10.1177/000992289703600506 // Clinical pediatrics. – 1997. – Vol. 36, iss. 5. – P. 285-289.

113. Lakshminrusimha, S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn / S. Lakshminrusimha, M. Keszler. – DOI 10.1542/neo.16-12-e680 // NeoReviews. – 2015. – Vol. 16, iss. 12. – P. e680-e692.

114. Lactate and lactate dehydrogenase in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn / S. Ozkiraz, Z. Gokmen, S. B. Boke [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2013.776532 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. –

2013. – Vol. 26, iss. 12. – P. 1245-1248.

115. Levels of ischemia-modified albumin in transient tachypnea of the newborn / O. Oztekın, S. Kalay, C. Tayman [et al.]. – DOI 10.1055/s-0034-1381319 // American journal of perinatology. – 2015. – Vol. 30, iss. 2. – P. 193-198.

116. Lung ultrasound in early diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from other causes of neonatal respiratory distress / M. Ibrahim, A. Omran, N. B. AbdAllah [et al.]. – DOI 10.3233/NPM-181796 // Journal of neonatal-perinatal medicine. – 2018. – Vol. 11, iss. 3. – P. 281-287.

117. Lung ultrasonography in diagnosis of transient tachypnea of the newborn: limitations and pitfalls / M. Sperandeo, G. Rea, A. Santantonio, V. Carnevale. – DOI 10.1016/j.chest.2016.06.048 // Chest. – 2016. – Vol. 150, iss. 4. – P. 977-978.

118. Mahoney, A. D. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants / A. D. Mahoney, L. Jain. – DOI 10.1016/j.clp.2013.07.004 // Clinics in perinatology. – 2013. – Vol. 40, iss. 4. – P. 665-678.

119. Management of infants of diabetic mothers / L. Cordero, S. H. Treuer, M. B. Landon, S. G. Gabbe. – DOI 10.1001/archpedi.152.3.249 // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 1998. – Vol. 152, iss.3. – P. 249-254.

120. Mandell, E. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. / E. Mandell, J. P. Kinsella, S. H. Abman. – DOI 10.1002/ppul.25073 // Pediatric pulmonology. – 2021. – Vol. 56, iss. 3. – P. 661-669.

121. Matalon, S. Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis / S. Matalon, R. Bartoszewski, J. F. Collawn. – DOI 10.1152/ajplung.00319.2015 // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology Lung Cell Mol Physiol. – 2015 – Vol. 309, iss. 11. – P. L1229-L1238.

122. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn / K. Demissie, S. W. Marcella, M. B. Breckenridge, G. G. Rhoads. – DOI 10.1542/peds.102.1.84 // Pediatrics. – 1998. – Vol. 102, iss. 1. – P. 84-90.

123. Maternal obesity mediated predisposition to respiratory complications at birth and in later life: understanding the implications of the obesogenic intrauterine

environment / E. V. McGillick, M. C. Lock, S. Orgeig, J. L. Morrison. – DOI 10.1016/j.prrv.2016.10.003 // Paediatric respiratory reviews. – 2017. – Vol. 21. – P. 11-18.

124. McCray, P. B. (Jr). Developing bronchopulmonary epithelium of the human fetus secretes fluid / P. B. McCray (Jr), J. D. Bettencourt, J. Bastacky. – DOI 10.1152/ajplung.1992.262.3.L270 // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. – 1992. – Vol. 262, iss. 3. – P. L270-L279.

125. Mechanical stretch induces lung α-epithelial Na (+) channel expression / S. B. Mustafa, J. Isaac, S. R. Seidne [et al.]. – DOI 10.3109/01902148.2014.934410 // Experimental lung research. – 2014. – Vol. 40, iss. 8. – P. 380-391.

126. Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on extra-corporeal membrane oxygenation / A. Ramachandrappa, E. S. Rosenberg, S. Wagoner, L. Jain. – DOI 10.1016/j.jpeds.2011.02.015 // The Journal of pediatrics. – 2011. – Vol. 159, iss. 2. – P. 192-198.e3.

127. Murray, D. M. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research / D. M. Murray. – DOI 10.1016/B978-0-444-64029-1.00013-8 // Handbook of clinical neurology. – 2019. – Vol. 162. – P. 281-293.

128. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO2 removal: A randomized controlled crossover trial / R. Bottino, F. Pontiggia, C. Ricci [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24120 // Pediatric pulmonology. – 2018. – Vol. 53, iss. 9. – P. 1245-1251.

129. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries / H. S. Fischer, K. Bohlin, C. Bührer [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-014-2419-y // European Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 174, iss. 4. – P. 465-471.

130. Nasal high frequency percussive ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in transient tachypnea of the newborn: a pilot randomized controlled trial (NCT00556738) / D. Dumas, C. Bertrand, O. Tandonnet [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.21354 // Pediatric pulmonology. – 2011. – Vol. 46, iss. 3. – P. 218-223.

131. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive

airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study / G. Demirel, N. Uras, I. H. Celik [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2013.766707 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2013. – Vol. 26, iss. 11. – P. 1099-1102.

132. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation: review / B. Lemyre, P. G. Davis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani. – DOI 10.1002/14651858.CD003212.pub3. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2017. – Iss. 2, art. no. CD003212. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003212.pub3/epdf/full . – Date of pablication: 01.02.2017.

133. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters / L. G. Tina, A. Frigiola, R. Abella [et al.] – DOI 10.2174/156720209788970090 // Current neurovascular research. – 2009. – Vol. 6, iss. 3. – P. 148-154.

134. Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral oxygenation in newborns during immediate postnatal adaptation / J. C. Fauchère, G. Schulz, D. Haensse [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2009.09.050 // The Journal of pediatrics. – 2010. – Vol. 156, iss. 3. – P. 372-376.

135. Near-infrared spectroscopy monitoring during immediate transition after birth: time to obtain cerebral tissue oxygenation / E. Ziehenberger, B. Urlesberger, C. Binder-Heschl [et al.]. – DOI 10.1007/s10877-017-0052-9 // Journal of clinical monitoring and computing. – 2018. – Vol. 32, iss. 3. – P. 465-469.

136. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome / A. I. Bartha, A. Foster-Barber, S. P. Miller [et al.]. – DOI 10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB // Pediatric research. – 2004. – Vol. 56, iss. 6. – P. 960-966.

137. Neonatal health of infants born to mothers with asthma / P. Mendola, T. I. Männistö, K. Leishear [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.06.012 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2014. – Vol. 133, iss. 1. – P. 85-90.

138. Neonatal pneumothorax: a descriptive regional danish study / L. Vibede, E. Vibede, M. Bendtsen [et al.]. – DOI 10.1159/000453029 // Neonatology. – 2017. – Vol. 111, iss. 4. – P. 303-308.

139. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use / L. Aloe, M. L. Rocco, P. Bianchi, L. Manni. – DOI 10.1186/1479-5876-10-239 // Journal of Translational Medicine. – 2012. –. Vol. 10. – P. 239.

140. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy / A. R. Barnette, J. D. Horbar, R. F. Soll [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2013-4247 // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133, iss. 6. – P. e1508-1157.

141. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases / N. Adachi, T. Numakawa, M. Richards [et al.]. – DOI 10.4331/wjbc.v5.i4.409. – Text: electronic // World journal of biological chemistry. – 2014. – Vol. 5, iss. 4. – P. 409–428. – URL: https://www.wjgnet.com/1949-8454/full/v5/i4/409.htm. – Date of pablication: 26.11.2016.

142. Ng P. C. Biomarkers in neonatology: the next gene-ration of tests / P. C. Ng, H. S. Lam. – DOI 10.1159/000338587 // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, iss. 2. – P. 145-151.

143. NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth / X. Hou, H. Ding, Y. Teng [et al.]. – DOI 10.1109/IEMBS.2011.6090289 // Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society. – 2011. – P. 1229-1232.

144. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action / B. Weinberger, D. E. Heck, D. L. Laskin, J. D. Laskin. – DOI 10.1016/s0163-7258(99)00044-3 // Pharmacology & therapeutics. – 1999. – Vol. 84, iss. 3. – P. 401-411.

145. Noninvasive cerebral perfusion imaging in high-risk neonates / D. A. Goff, E. M. Buckley, T. Durduran [et al.]. – DOI 10.1053/j.semperi.2009.10.005 // Seminars in perinatology. – 2010. – Vol. 34, iss. 1. – P. 46-56.

146. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-

infrared spectroscopy approach / J. Choi, M. Wolf, V. Toronov [et al.]. – DOI 10.1117/1.1628242 // Journal of biomedical optics. – 2004. – Vol. 9, iss. 1. – P. 221-229.

147. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomised controlled cross-over trial / D. Klotz, H. Schneider, S. Schumann [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2017-313190 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2018. – Vol. 103, iss. 4. – P. F1-F5.

148. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / A. Malakian, S. Bashirnezhadkhabaz, M. R. Aramesh, M. Dehdashtian. – DOI 10.1080/14767058.2018.1555810 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2020. – Vol. 33, iss. 15. – P. 2601-2607.

149. Noninvasive optical quantification of cerebral venous oxygen saturation in humans / J. M. Lynch, E. M. Buckley, P. J. Schwab [et al.]. – DOI 10.1016/j.acra.2013.10.013 // Academic radiology. – 2014. – Vol. 21, iss. 2. – P. 162-167.

150. Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn: review / L. Moresco, O. Romantsik, M. G. Calevo, M. Bruschettini. – DOI 10.1002/14651858.CD013231.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Iss. 4, art. no. CD013231. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013231.pub2/epdf/full . – Date of pablication: 17.04.2020.

151. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure / A. L. Lampland, B. Plumm, P. A. Meyers [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2008.07.021 // The Journal of pediatrics. – 2009. – Vol. 154, iss. 2. – P. 177-182.

152. Olver, R. E. Ion fluxes across the pulmonary epithelium and the secretion of lung liquid in the foetal lamb / R. E. Olver, L. B. Strang. – DOI 10.1113/jphysiol.1974.sp010659 // The Journal of physiology. – 1974. – Vol. 241, iss. 2. – P. 327-357.

153. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development / T. N. Raju, R. D. Higgins, A. R. Stark, K. J. Leveno. – DOI 10.1542/peds.2006-0018. – Text // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 3. – P. 1207-1214.

154. Osman, A. M. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial / A. M. Osman, R. A. El-Farrash, E. H. Mohammed. – DOI 10.1080/14767058.2017.1387531 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – Vol. 32, iss. 4. – P. 597-603.

155. Pardridge, W. M. Neurotrophic, neuroprotection and the blood-brain barrier / W. M. Pardridge // Current opinion in investigational drugs. – 2002. – Vol.3, iss. 12. – P. 1753-1757.

156. Patapoutian, A. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. / A. Patapoutian, L. F. Reichardt. – DOI 10.1016/s0959-4388(00)00208-7 // Current opinion in neurobiology. – 2001. – Vol. 11, iss. 3. – P. 272-280.

157. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future / P. Greco, G. Nencini, I. Piva [et al.]. – DOI 10.1007/s13760-020-01308-3 // Acta neurologica Belgica. – 2020. – Vol. 120, iss. 2. – P. 277-288.

158. Pathways for neuroimaging of neonatal stroke / S. Lee, D. M. Mirsky, L. A. Beslow [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.008 // Pediatric neurology. – 2017. – Vol. 69. – P 37-48.

159. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy / S. P. Miller, V. Ramaswamy, D. Michelson [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2004.12.026 // The Journal of pediatrics. – 2005. – Vol. 146, iss. 4. – P. 453-460.

160. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I. Giannopoulou, M. A. Pagida, D. D. Briana, M. T.Panayotacopoulou. – DOI 10.1007/ s42000-018-0007-7 // Hormones – 2018. – Vol. 17, iss. 1. – P. 25-32.

161. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes / H. Aly, A. Massaro, C. Acun, M. Ozen. – DOI 10.3109/14767058.2013.818114 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. –

2014. – Vol. 27, iss. 4. – P. 402-406.

162. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants / P. L. Hope, S. J. Gould, S. Howard [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-8749.1988.tb04773.x // Developmental medicine and child neurology. – 1988. – Vol. 30, iss. 4. – P. 457-471.

163. Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy / E. D. Sood, J. S. Benzaquen, R. R. Davies [et al.]. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2012.10.033 // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2013. – Vol. 145, iss. 2. – P. 438-445.e1.

164. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy / R. A. Bashir, S. Vayalthrikkovil, L. Espinoza [et al.]. – DOI 10.1055/s-0037-1608927 // American journal of perinatology. – 2018. – Vol. 35, iss. 7. – P. 676-681.

165. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress / T. Mullowney, D Manson, R. Kim [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2014-0808 // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, iss. 6. – P. 1160-1166.

166. Prognostic factors for treatment outcomes in transient tachypnea of the newborn / S. Y. Bak, Y. H. Shin, J. H. Jeon [et al.]. – DOI 10.1111/j.1442-200X.2012.03693.x // Pediatrics international. – 2012. – Vol. 54, iss. 6. – P. 875-880.

167. Recent advances in pathophysiology and management of transient tachypnea of newborn / Z. Alhassen, P. Vali, L. Guglani [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-020-0757-3 // Journal of perinatology. – 2021. – Vol. 41, iss. 1. – P. 6-16.

168. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth / G. Pichler, C. Binder, A. Avian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.07.007 // The Journal of pediatrics. – 2013. – Vol. 163, iss. 6. – P. 1558-1563.

169. Regional cerebral oxygen saturation in newborn infants in the first 15 min of life after vaginal delivery / E. Kratky, G. Pichler, T. Rehak [et al.]. – DOI 10.1088/0967-3334/33/1/95 // Physiological measurement. – 2012. – Vol. 33, iss. 1. –

P.95-102.

170. Regional oxygen saturation of the brain and peripheral tissue during birth transition of term infants / B. Urlesberger, K. Grossauer, M. Pocivalnik [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2010.05.013 // The Journal of pediatrics. – 2010. – Vol. 157, iss. 5. – P. 740-744.

171. Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late-preterm, early-term, and term infants / S. M. Kayıran, S. Erçin, P. Kayıran [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2017.1405386 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – Vol. 32, iss. 8. – P. 1342-1346.

172. Respiratory morbidity in late preterm births / Consortium on Safe Labor; J. U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2010.1015 // JAMA. – 2010. – Vol. 304, iss.4. – P. 419-425.

173. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants: Italian Group of Neonatal Pneumology / C. Dani, M. F. Reali, G. Bertini [et al.]. – DOI 10.1034/j.1399-3003.1999.14a26.x // The European respiratory journal. – 1999. – Vol. 14, iss. 1. – P. 155-159.

174. Rocha, G. M. Persistent grunting respirations after birth / G. M. Rocha, F. S. Flor-De-Lima, H. A. Guimaraes– DOI 10.23736/S0026-4946.16.04490-X // Minerva pediatrica. – 2018. – Vol. 70, iss. 3. – P. 217-224.

175. Russ, J. B. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy / J. B. Russ, R. Simmons, H. C. Glass. – DOI 10.1542/neo.22-3-e148 // Neoreviews. – 2021. – Vol. 22, iss. 3. – P. e148-e162.

176. Ryan, C. A. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section / C. A. Ryan, P. Hughes. – DOI 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10861.x // J Obstet Gynaecol. – 1995. – Vol. 102, iss. 10. – P. 843-844.

177. Saccone, G. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Saccone, V. Berghella. – DOI 10.1136/bmj.i5044 // BMJ. – 2016. – Vol. 355. – P. i5044.

178. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn: review / L. Moresco, M. Bruschettini, A. Cohen [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD011878.pub2. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Iss. 5, art. no. CD011878. – Update: 05.02.2021 – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011878.pub2/epdf/full . – Date of pablication: 25.05.2016.

179. Sánchez-Illana, Á. Small molecule biomarkers for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / Á. Sánchez-Illana, J. D. Piñeiro-Ramos, J. Kuligowski. – DOI 10.1016/j.siny.2020.101084 // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2020. – Vol. 25, iss. 2. – P. 101084.

180. Sarnat, H. B. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencphalographic study / H. B. Sarnat, M. S. Sarnat. – DOI 10.1001/archneur.1976.00500100030012 // Archives of neurology. – 1976. – Vol. 33, iss. 10. – P. 696-705.

181. Sartwelle, T. P. Defending a neurologic birth injury. Asphyxia neonatorum redux / T. P. Sartwelle. – DOI 10.1080/01947640902936522 // The Journal of legal medicine. – 2009. – Vol. 30, iss. 2. – P. 181-247.

182. Scheeren, T. W. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications / T. W. Scheeren, P. Schober, L. A. Schwarte. – DOI 10.1007/s10877-012-9348-y // Journal of clinical monitoring and computing. – 2012. – Vol. 26, iss. 4. – P. 279-287.

183. Shah, N. A. Intracranial hemorrhage in the neonate. / N. A. Shah, C. J. Wusthoff. – DOI 10.1891/0730-0832.35.2.67 // Neonatal network. – 2016. – Vol. 35, iss. 2. – P. 67-71.

184. Sharma, D. Role of chest ultrasound in neonatal lung disease: a review of current evidences / D. Sharma, N. Farahbakhsh. – DOI 10.1080/14767058.2017.1376317 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – Vol. 32, iss. 2. – P. 310-316.

185. Silverman, W. A. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants

/ W. A. Silverman, D. H. Andersen // Pediatrics. – 1956. – Vol. 17, iss. 1. – P. 1-10.

186. Simple hematological markers in predicting the severity of transient tachypnea of newborn: new wine in old bottles / F. Bolat, N. Y. Haspolat, G. Bolat, M. Şahin. – DOI 10.1093/tropej/fmab100 // Journal of tropical pediatrics. – 2021. – Vol. 67, iss. 6. – P. fmab100.

187. Skaper, S. D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview / S. D. Skaper. – DOI 10.1007/978-1-61779-536-7_1 // Methods in molecular biology. – 2012. – Vol. 846. – P. 1-12.

188. Sood, B. J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates / B. J. Sood, K. McLaughlin, J. Cortez. – DOI 10.1016/j.siny.2015.03.008 // Seminars in fetal & neonatal medicine. – 2015. – Vol. 20, iss. 3. – P. 164-172.

189. Spong, C. Y. Defining «term» pregnancy: recommendations from the defining «term» pregnancy workgroup / C. Y. Spong. – DOI 10.1001/jama.2013.6235JAMA // JAMA. – 2013. – Vol. 309, iss. 23. – P. 2445-2446.

190. Stewart, D. L. Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants / D. L. Stewart, W. D. Barfield. – DOI 10.1542/peds.2019-2760 // Pediatrics. – 2019. – Vol. 144, iss. 5. – P. e20192760.

191. Stoll, B. J. Nervous system discorders / B. J. Stoll, R. M. Kliegman // Behram, R.E. Nelson Text book of Pediatrics / R.E. Behram, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. – 17th edition. – Philadelphia: SAUNDERS, 2004. – P. 561-569.

192. Strategies for managing transient tachypnoea of the newborn - a systematic review / A. Buchiboyina, B. Jasani, M. Deshmukh, S. Patole. – DOI 10.1080/14767058.2016.1193143 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2017. – Vol. 30, iss. 13. – P. 1524-1532.

193. Subramaniam, P. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants: review / P. Subramaniam, J. J. Ho, P. G. Davis– DOI 10.1002/14651858.CD001243.pub3. – Text: electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Iss. 6, art. no. CD001243. – URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001243.pub3/epdf/full

. – Date of pablication: 14. 06. 2016.

194. Sullivan, B. J. Brain-derived neurotrophic factor in neonatal seizures / B. J. Sullivan, S. D. Kadam. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.011 // Pediatric neurology. – 2021. – Vol. 118. – P. 35-39.

195. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn / L. U. Machado, H. H. Fiori, M. Baldisserotto [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2011.04.023 // The Journal of pediatrics. – 2011. – Vol. 159, iss. 5. – P. 750-754.

196. Sustained hypoxia-ischemia results in reactive nitrogen and oxygen species production and injury in the premature fetal rabbit brain / S. Tan, F. Zhou, V. G. Nielsen [et al.]. – DOI 10.1097/00005072-199806000-00002 // Journal of neuropathology and experimental neurology. – 1998. – Vol. 57, iss. 6. – P. 544-553.

197. Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants / W. C. Hanigan, F. C. Powell, T. C. Miller, R. M. Wright. – DOI 10.1007/BF00262235 // Child’s nervous system. – 1995. – Vol. 11, iss. 12. – P. 698-707.

198. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy / V. Ramaswamy, J Horton, B. Vandermeer [et al.]. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.026 // Pediatric neurology. – 2009. – Vol. 40, iss. 3. – P. 215-226.

199. Tarantino, M. D. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. / M. D. Tarantino, S. L. Gupta, R. M. Brusky. – DOI 10.1111/j.1365-2516.2007.01492.x // Haemophilia. – 2007. – Vol. 13, iss. 4. – P. 380-382.

200. The incidence of severe intraventricular hemorrhage based on retrospective analysis of 35939 full-term newborns-report of two cases and review of literature. / D. Szpecht, D. Frydryszak, N. Miszczyk [et al.]. – DOI 10.1007/s00381-016-3164-5 // Child’s nervous system. – 2016. – Vol. 32, iss. 12. – P. 2447-2451.

201. The role of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn / O. Aydemir, C. Aydemir, Y. U. Sarikabadayi [et al.]. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.026 // Early human development. – 2012. – Vol. 88, iss. 5. – P. 315-319.

202. The varying patterns of neurotrophin changes in the perinatal period. / K. E. Nikolaou, A. Malamitsi-Puchner, T. Boutsikou [et al.]. – DOI10.1196/annals.1365.041 // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 1092, iss. 1. – P. 426-433.

203. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis / J. L. Wynn, H. R. Wong, T. P. Shanley [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000157 // Pediatric critical care medicine. – 2014. – Vol. 15, iss. 6. – P. 523-528.

204. Transient tachypnea of the newborn: are there bedside clues for predicting the need of ventilation support? / Kahvecioğlu D, Çakır U, Yıldız D [et al.] – DOI 10.24953/turkjped.2016.04.009 // The Turkish journal of pediatrics. – 2016. – Vol. 58, iss. 4. – P. 400-405.

205. Transient tachypnea of the newborn is associated with an increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus bronchiolitis / S. Heinonen, L. Süvari, M. Gissle [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000002057 // The Pediatric infectious disease journalt. – 2019. – Vol. 38, iss. 4. – P. 419-421.

206. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms / J. J. Liem, S. I. Huq, O. Ekuma [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2007.02.021 // The Journal of pediatrics. – 2007. – Vol. 151, iss. 1. – P. 29-33.

207. Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea / B. Kasap, N. Duman, E. Ozer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1442-200X.2007.02535.x // Pediatrics International. – 2008. – Vol. 50, № 1. – P. 81-84.

208. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care / M. V. Johnston, A. Fatemi, M. A. Wilson, F. Northington. – DOI 10.1016/S1474-4422(11)70016-3 // The Lancet. Neurology. – 2011. – Vol. 10, iss. 4. – P. 372-382.

209. Volpe, J. J. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection / J. J. Volpe. – DOI 10.1002/1098-2779(200102)7:1<56:AID-MRDD1008>3.0.CO;2-A // Mental retardation and developmental disabilities research reviews. – 2001. – Vol. 7, iss. 1. – P. 56-64.

210. Wittekindt, O. H. Aquaporins in the lung / O. H. Wittekindt, P. Dietl. –

DOI 10.1007/s00424-018-2232-y // Pflügers Archiv: European journal of physiology – 2019. – Vol. 471, iss. 4. – P. 519-532.

211. Wolf, M. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate / M. Wolf, G. Greisen. – DOI 10.1016/j.clp.2009.07.007 // Clinics in perinatology. – 2009. – Vol. 36, iss. 4. – P. 807-834.

212. Wood, D.W. clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus / D. W. Wood, J. J. Downes, H. I. Lecks. – DOI 10.1001/archpedi.1972.02110090097011 // American journal of diseases of children. – 1972. – Vol. 123, iss. 3. – P. 227-228.

213. Yamada, K. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes / K. Yamada, T. Nabeshima. – DOI 10.1254/jphs.91.267 // Journal of pharmacological sciences. – 2003. – Vol. 91, iss. 4. – P. 267-270.

214. Yost, G. C. Significance of grunting respirations in infants admitted to a well-baby nursery / G. C. Yost, P. C. Young, K. F. Buchi. – DOI 10.1001/archpedi.155.3.372 // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2001. – Vol. 155, iss. 3. – P. 372-375.

215. Yurdakök, M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? / M. Yurdakök. – DOI 10.3109/14767058.2010.507971 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2010. – Vol. 23, iss. suppl. 3. – P. 24-26.