

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шестак Евгений Вячеславович

**РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ:
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ЛОКАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.21. – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, Заслуженный врач РФ
Ковтун Ольга Петровна

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Патогенетические основы дыхательных расстройств у доношенных и поздних недоношенных новорождённых	20
1.2 Ранняя диагностика респираторных нарушений у младенцев в первые часы жизни	29
1.3 Неинвазивная респираторная терапия дыхательных нарушений у новорождённых	49
1.4 Локальные осложнения неинвазивной респираторной терапии и технологии их профилактики	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1 Материалы исследования	61
2.2 Методы исследования	78
2.3 Статистические методы	95
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ.....	97
3.1 Диагностика на основе факторов риска и классических методов обследования	97
3.2 Определение показателей УЗИ и NIRS лёгких здоровых и детей с дыхательными нарушениями, оценка связей между признаками	105
3.3 Влияние положения тела на динамику УЗ-картины лёгких при ТТН.....	112
3.4 Разработка моделей прогноза диагнозов ТТН и ВП	115
ГЛАВА 4. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА СРАР-ТЕРАПИИ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ	126

4.1 Применение стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у доношенных новорождённых	126
4.2 Использование стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у поздних недоношенных новорождённых	137
4.3 Прогностическое значение совместной оценки ДН у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации по шкалам Доунс и Сильверман в родильном зале. Оптимизация протокола СРАР	155
4.4 Социально-экономическая оценка применения протокола СРАР у новорождённых детей	162
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛОКАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ	167
5.1 Анализ факторов повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорождённых	167
5.2 Комплекс мероприятий по сокращению количества травм мягких тканей носа у новорождённых вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии	173
5.3 Создание манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для совершенствования технологий ухода и профилактики осложнений	176
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	190
ВЫВОДЫ	222
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	224
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	227
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	232

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

В Российской Федерации в последние годы наблюдается устойчивая тенденция к снижению рождаемости: с 1,778 млн в 2010 г. до 1,222 млн в 2024 г., приводя к старению населения и сокращению числа трудоспособных граждан [4]. При этом, смертность стабильно превышает рождаемость, что представляет собой серьёзную демографическую и социальную проблему [4, 7, 46]. В этих условиях приоритетом государственной политики становится улучшение качества жизни детей, снижение заболеваемости и младенческой смертности, что подтверждается Указом Президента РФ № 358 от 17 мая 2023 года «О Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года» [21], а также объявлением 2018-2027 гг. в России Десятилетием детства. Одним из ведущих направлений комплексной защиты населения страны является снижение показателей младенческой смертности (до 1 года жизни), которая составляет 4 ребёнка на 1000 родившихся, с тенденцией к уменьшению. Вместе с тем, в структуре ранней неонатальной смертности (в течение первых 7 суток жизни) устойчиво доминируют заболевания, относящиеся к группе респираторных нарушений, достигая 40% [2].

Наиболее значимыми в этот период остаются патологии, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью (ДН), включая транзиторное тахипноэ новорождённых (ТТН), респираторный дистресс-синдром (РДС), врождённую инфекцию, в частности, врождённую пневмонию (ВП) и сепсис, а также аспирационные синдромы и другие состояния [1, 36, 73, 106, 333]. Несмотря на различия в патогенезе, указанные нозологии нередко имеют схожую клиническую картину, что значительно затрудняет установление точного диагноза [10, 18, 23].

Диагностика дыхательных расстройств ограничена не только в родильном зале, но и в первые часы жизни. Наиболее доступными методами являются рентгенологическое исследование лёгких, подсчёт количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в крови, а также определение уровней С-реактивного

белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и микробиологическое исследование. Однако все эти методы либо недостаточно специфичны, либо достигают диагностически значимых показателей спустя 6-48 часов после рождения [23, 51, 253, 292, 305]. Вместе с тем, для обоснованного выбора таргетной терапии и, напротив, ограничения избыточной медицинской нагрузки, особенно важно располагать надёжными методами диагностики респираторной патологии уже в первые часы жизни новорождённого. На этом фоне наблюдается рост интереса к неинвазивным методам визуализации и мониторинга, таким как ультразвуковое исследование (УЗИ) и методика, основанная на близкой к инфракрасной спектроскопии (БИКС, англ. Near infrared spectroscopy – NIRS) лёгких, не только для диагностики респираторных нарушений, определения тяжести лёгочного повреждения, но и для расширения понимания патогенетических механизмов развития ДН у новорождённых [181, 189, 192, 247, 268, 326].

В то же время новорождённому с ДН требуется проведение эффективной терапии ещё до постановки точного диагноза, независимо от уровня оснащённости медицинского учреждения. Одним из первоначальных методов, применяемых для детей любого гестационного возраста (ГВ), является СРАР-терапия (англ. Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях), реализуемая с помощью различных аппаратов и интерфейсов [33, 93, 98, 125, 215, 245]. Однако до настоящего времени отсутствует унифицированный подход к показаниям, длительности и оценке эффективности ранней респираторной терапии.

Современные подходы к респираторной терапии в неонатологии ориентированы на широкое распространение неинвазивных методов с целью снижения вероятности лёгочных осложнений [95, 125, 238]. При этом частота локальных осложнений – повреждений мягких тканей носа при использовании СРАР и низкопоточных канюль (НПК, англ. Low Flow Nasal Cannulas – LFNC) может достигать 90% [47, 59, 119, 224, 335], что повышает риск развития септических процессов, вызывает дискомфорт и болевые ощущения, подъёмы артериального давления с риском внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и

негативным влиянием на нейropsychическое развитие ребёнка [76, 220]. Снижение частоты повреждений возможно за счёт разработки методов протекции кожи [24, 145, 156, 278, 294, 332], а также комплекса мероприятий по уходу за новорождённым на неинвазивной респираторной поддержке с обучением медицинских работников [3, 32, 334].

Таким образом, высокая распространённость респираторных нарушений у новорождённых, сложности их ранней дифференциальной диагностики, необходимость индивидуализации респираторной терапии и профилактики её осложнений подчёркивают необходимость комплексного подхода к изучению патогенеза, диагностики и лечения дыхательных расстройств. Совершенствование методов раннего неинвазивного мониторинга и терапии позволит не только повысить эффективность медицинской помощи на раннем этапе постнатального периода, но и минимизировать риск неблагоприятных исходов для здоровья ребёнка в будущем.

Степень разработанности темы исследования

С целью оптимизации терапии важным является проведение точной диагностики двух наиболее распространённых причин ДН у новорождённых с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН): ТТН и ВП. При этом в первые часы жизни отсутствуют надёжные методы диагностики этих заболеваний [23, 51, 253, 292, 305]. На этом фоне активно развивается методика УЗИ лёгких. Однако имеющиеся исследования не раскрывают патогенетических основ респираторных нарушений, ограничиваясь оценкой динамики лёгочных заболеваний либо выполнением дифференциальной диагностики в более поздние часы и сутки жизни ребёнка [181, 189, 192, 326]. Неинвазивная методика NIRS лёгких представлена единичными исследованиями, с недостаточной информацией о референсных значениях у здоровых новорождённых и детей с респираторными нарушениями, при гетерогенном подходе к самой методике обследования [247, 268, 300, 324].

В настоящее время активно ведётся пересмотр действующих и разработка новых клинических рекомендаций, включающих методы диагностики и терапии отдельных респираторных нозологий: ТТН, ВП, РДС [3, 10, 30]. Однако, как клинические рекомендации, так и основной регламентирующий документ, формализующий стратегии лечения ребёнка в родильном зале (Методическое письмо Минздрава России) [33] не содержат чётких критериев для начала респираторной терапии, выбора режима и параметров, продолжительности и оценки эффективности лечения. Основываясь на известных патогенетических механизмах развития наиболее частых заболеваний, СРАР-терапия представляется оптимальным и наименее травматичным методом. Однако отсутствие возможности постановки точного диагноза в родильном зале диктует необходимость поиска и оценки не только эффективного универсального метода стартовой терапии ДН, но и доказательств его безопасности.

Поиск эффективных способов профилактики повреждений мягких тканей лица и носа новорождённых, находящихся на неинвазивной респираторной поддержке, активно продолжается и включает протективные повязки и создание анатомически индивидуальных назальных интерфейсов [24, 145, 156, 278, 294]. Однако известные в настоящее время методы имеют определённые ограничения. Неотъемлемой частью комплекса профилактики является обучение медицинского персонала технологиям ухода за новорождёнными, получающими СРАР-терапию [3, 32, 334], что важно осуществлять на симуляционных моделях, однако в настоящее время отсутствует информация о созданных фантомах новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями.

Цель исследования – разработать новые способы ранней диагностики, лечения респираторных нарушений у доношенных и поздних недоношенных новорождённых первых часов жизни и обосновать технологии профилактики локальных осложнений.

Достижение поставленной цели предполагает решение следующих **задач**:

1. Оценить частоту, факторы риска, ранние клинические, лабораторные и инструментальные характеристики транзиторного тахипноэ новорождённых и врождённой пневмонии.
2. Обосновать целесообразность применения инструментальных методов – УЗИ и NIRS лёгких для дифференциальной диагностики ДН в первые 6 ч жизни и разработать диагностические алгоритмы.
3. Оптимизировать и внедрить универсальный стандартизированный способ респираторной терапии в родильном зале, оценить его влияние на тяжесть и продолжительность ДН.
4. Построить клинико-диагностическую модель ТТН и ВП, включающую частоту заболеваний, факторы риска, ключевые патогенетические механизмы, клинические и инструментальные диагностические критерии.
5. Определить предрасполагающие факторы и частоту повреждений мягких тканей носа у новорождённых при проведении неинвазивной респираторной терапии, разработать комплекс мероприятий по их профилактике и лечению.
6. Создать и апробировать симуляционную модель головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для интеграции в доклиническую и образовательную работу неонатальных отделений.

Научная новизна

Установлено, что в перинатальном центре ведущими причинами ДН с манифестацией симптомов в родильном зале у доношенных и поздних недоношенных новорождённых являются ТТН и ВП – от 96% до 99%, при этом частота ТТН превышает ранее опубликованные данные: у доношенных в 10 раз (5% против 0,6%), а у поздних недоношенных – в 5 раз (26,9% против 5%).

Выделены наиболее значимые факторы риска развития заболеваний: общий для ТТН и ВП – кесарево сечение (ТТН – ОШ 6,39; 95% ДИ 2,94-13,87, $p<0,001$ / ВП – ОШ 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p=0,002$), и специфичные для ТТН – мужской пол (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07-4,52, $p=0,032$), сахарный диабет у матери (ОШ 2,07; 95%

ДИ 1,07-4,52, $p=0,064$), и ВП – хориоамнионит у матери (ОШ 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9, $p=0,029$).

Доказано отсутствие различий в клинических проявлениях ДН при ТТН и ВП в родильном зале с оценкой по шкалам Доунс и Сильверман в 3-4 балла. Определено, что наиболее значимым клиническим критерием, указывающим на тяжесть респираторных нарушений, связанных с ТТН и ВП, а также прогнозирующим неэффективность СРАР-терапии в родильном зале и перевод в ОРИТН, является потребность в подаче дополнительного кислорода (O_2) для поддержания целевой периферической сатурации кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen – SpO_2) $\geq 91\%$.

Показано, что у поздних недоношенных и доношенных новорождённых детей в первые 24 часа жизни на развитие пневмоторакса влияет наличие повреждения лёгочной ткани вследствие врождённой инфекции и снижения эластичности лёгких у доношенных новорождённых. Так, частота пневмоторакса при ВП в 10 раз выше, чем при ТТН (13,8% против 1,4%) с ОР 9,79; 95% ДИ 2,14-44,73, $p=0,002$. При этом у недоношенных с ТТН синдром утечки воздуха не регистрировался, а у недоношенных с ВП только в 1/3 случаев.

Определены специфичные для заболеваний УЗ-паттерны лёгких. Так, паттерн «двойная точка лёгкого» (ДТЛ) в первые 6 часов жизни выявлялся исключительно у пациентов с ТТН (в 79% случаев, $p<0,001$), чаще у доношенных новорождённых ($p=0,012$). Впервые показано, что изменение положения тела ребёнка вызывает инверсию «двойной точки лёгкого», что указывает на перераспределение фетальной жидкости в лёгких. Паттерн консолидации лёгких встречался в 7 раз чаще при ВП (ОР 3,48; 95% ДИ 2,44-4,98; $p<0,001$), что может служить существенным диагностическим критерием.

Впервые описаны показатели тканевой или регионарной оксигенации (rSO_2) методом NIRS для разных зон исследования лёгких у здоровых новорождённых – медиана 94-96%, пациентов с ТТН – 80-83% и детей с ВП – 75-77% ($p<0,001$).

Продемонстрирована и доказана взаимосвязь тяжести лёгочного повреждения и тканевой оксигенации лёгких. Выявлена обратная корреляция

между баллами УЗИ и NIRS у детей с ВП ($\rho = -0,342$; $p=0,009$), в отличие от ТТН. Фракция O_2 во вдыхаемой газовой смеси (англ. Fraction of Inspired Oxygen, FiO_2) имела положительную корреляцию с суммой баллов по УЗИ и отрицательную с суммой показателей методом NIRS при ВП ($p<0,001$), а при ТТН – только положительную корреляцию с УЗИ ($\rho = 0,591$, $p<0,001$).

Впервые доказано, что совместное применение УЗИ и NIRS в первые 6 часов жизни имеет высокую диагностическую эффективность для дифференциальной диагностики ТТН и ВП с точностью – 83,5%, чувствительностью 86,2%, специфичностью 84,5%, и AUC 89,8% по двум критериям: сумма баллов УЗИ и показателей NIRS. Расширенная модель (5 критериев – FiO_2 , сумма баллов УЗИ, сумма показателей NIRS, наличие консолидации лёгких и ДТЛ) увеличивало точность диагностики ТТН и ВП до 98,5% (чувствительность – 96,6%, специфичность – 99,3%, AUC – 99,7%).

Напротив, традиционные методы инструментальной диагностики – рентгенография органов грудной клетки (ОГК), а также лабораторные критерии (показатели кислотно-основного состояния (КОС), общего клинического анализа крови (ОАК) и уровень СРБ не позволяют надёжно дифференцировать ТТН и ВП в первые 12 часов жизни у новорождённых с ГВ $\geq 35^0$ недель.

Установлено, что повреждения носа вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии встречаются у 10% новорождённых всех гестационных возрастов, при этом у доношенных детей они отсутствуют, а частота увеличивается по мере уменьшения ГВ: 34^0 - 36^6 недель – 1,8%, 30^0 - 33^6 – 5%, 28^0 - 29^6 – 35%, 24^0 - 27^6 – 84%. Выделен наиболее ассоциированный с травмой носа ГВ 24^0 - 29^6 недель, на который приходится 83% всех повреждений, 100% 2-3 стадии и носовых ходов.

Определены факторы риска повреждений носа вследствие применения неинвазивной респираторной терапии: продолжительная СРАР-терапия ($p<0,001$), НПК-терапия ($p<0,001$) и общая продолжительность терапии ($p<0,001$). Доказано, что НПК-терапия достоверно увеличивает риск повреждения носовых ходов (ОР 2,49; 95% ДИ 1,58-3,94; $p<0,001$) и повреждений 2-3 стадии (ОР 18,0; 95% ДИ 2,48-130,58; $p=0,002$). Также установлено время возникновения повреждений: 1-й

стадии – на 2 [2; 3] сутки, 2-3-й стадии – на 14 [11; 16] сутки, носовых ходов – на 10 [7; 12,5] сутки проведения неинвазивной респираторной терапии. Отмечено, что травмы развиваются последовательно от 1-й до 3-й стадии.

Практическая и теоретическая значимость

По результатам выполненного исследования разработаны два способа дифференциальной диагностики ТТН и ВП в первые 6 ч жизни у новорождённых детей $\geq 35^0$ недель гестации на основании выполнения УЗИ и NIRS лёгких в 4-х точках. Первый способ включает 2 критерия (сумма баллов по УЗИ и сумма показателей rSO_2 лёгких методом NIRS) с точностью 83,5%, чувствительностью 81,0% и специфичностью 84,5%. Для практического применения созданы онлайн-калькулятор https://disk.yandex.ru/i/1Nvk1KUrX-k_4g и компьютерная программа для электронных вычислительных машин (ЭВМ) https://disk.yandex.ru/d/ba_kCpceMwXIyw на основании формулы: $d = 0,456 \times \text{сумма баллов по УЗИ} + (-0,078) \times \text{сумма показателей } rSO_2 \text{ лёгких методом NIRS} + 22,867$, при этом: если $d < 0$, вероятный диагноз ТТН; если $d > 0$, вероятный диагноз ВП.

Во втором способе использовано 5 критериев диагностики (FiO_2 , сумма баллов по УЗИ, сумма показателей NIRS, наличие консолидации лёгких и ДТЛ), с точностью модели 98,5%, чувствительностью 96,6% и специфичностью 99,3%. Для практического применения созданы онлайн-калькулятор <https://disk.yandex.ru/i/AUAjJKbWMnOVxg> на основании формулы: $\text{Логит} = 19,208 + 0,027 \times FiO_2 + 0,688 \times \text{сумма УЗИ} - 0,655 \times \text{консолидация} - 4,462 \times \text{ДТЛ} - 0,067 \times \text{сумма NIRS}$. Далее $p = p / (1 + e^{-\text{Логит}})$ с интерпретацией результата: если $p < 0,452$, вероятный диагноз ТТН; если $p \geq 0,452$, вероятный диагноз ВП.

Оптимизирован и внедрён в практику универсальный стандартизированный протокол СРАР-терапии ДН в родильном зале у доношенных и поздних недоношенных новорождённых, независимо от причины респираторных нарушений, основными характеристиками которого является наличие точных критериев и периодов оценки ДН, включающих балльную оценку ДН по шкалам Доунс и Сильверман на 0-й, 20-й, 40-й и 60-й минутах проведения СРАР.

Применение протокола СРАР позволило снизить тяжесть респираторных нарушений, частоту инвазивных процедур и сроки госпитализации.

Определены клинические предикторы тяжести дыхательной недостаточности у новорождённых с ГВ $\geq 35^0$ недель в первые часы жизни, неэффективности СРАР терапии в родильном зале и госпитализации в ОРИТН: оценка по шкале Сильверман на 20-й минуте 4 балла, одновременная оценка по шкале Доунс на 1 балл выше, с наличием О₂ зависимости до 40% (ОР 8,51; 95% ДИ: 2,01-36,02) с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,1%.

Создан комплекс мероприятий для профилактики и лечения травм лица и носа вследствие выполнения неинвазивной респираторной терапии с применением гидроколлоидных повязок, позволивший снизить частоту повреждения носа в целом (32,1% против 59,5%, $p=0,002$) и носовых ходов (7,1% против 25,3%, $p=0,006$).

Разработанная симуляционная модель головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями, является эффективным инструментом для внедрения в образовательный процесс, совершенствования технологий ухода за новорождёнными интенсивных неонатальных отделений и профилактики осложнений.

Методология и методы исследования

Проведён анализ отечественных и зарубежных источников, посвящённых диагностике, лечению и профилактике респираторных нарушений у новорождённых. Оценены современные подходы к респираторной терапии, методы визуализации и мониторинга (УЗИ, NIRS), профилактики осложнений, а также неврологические исходы. Объектами исследования стали новорождённые дети доношенного и позднего недоношенного ГВ, получавшие медицинскую помощь в перинатальном центре, на стационарном и амбулаторном этапах, используемые в их отношении методы диагностики и лечения, а также симуляционные технологии. Единицы наблюдения: анамнестические и клинические данные, медицинские карты, инструментальные и лабораторные исследования, диагностические изображения, карты наблюдения. Использованы

следующие методы: библиографический анализ, статистическая обработка данных, сравнительный и системный анализ, контент-анализ, методы дедукции, индукции и обобщения, экономико-статистические методы, математико-организационное моделирование, алгоритмизация и функционально-структурное моделирование.

Положения, выносимые на защиту

1. Транзиторное тахипноэ новорождённых и врождённая пневмония являются ведущими причинами ДН в родильном зале у детей $\geq 35^0$ недель гестации, с общим перинатальным фактором риска – кесарево сечение и специфичными для ТТН – мужской пол, сахарный диабет у матери, и ВП – хориоамнионит у матери; при этом, заболевания не имеют характерных клинических симптомов в первый час жизни, лабораторных и рентгенологических маркеров в первые 12 ч.

2. Инструментальные методы исследования – УЗИ и NIRS лёгких позволяют провести в первые 6 ч жизни дифференциальную диагностику ТТН и ВП у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации по двум критериям (сумма баллов УЗИ и показателей NIRS) с точностью – 83,5%, чувствительностью – 81,0% и специфичностью – 84,5%, и 5 критериям (FiO_2 , сумма баллов УЗИ, показателей NIRS, наличие паттернов консолидации лёгких и ДТЛ) с точностью – 98,5%, чувствительностью – 96,6% и специфичностью – 99,3%.

3. Оптимизированный способ респираторной терапии – стандартизированный протокол CPAP в родильном зале при ДН у детей $\geq 35^0$ недель гестации является универсальным методом лечения до установки точного диагноза, с доказанным снижением тяжести заболевания, частоты инвазивных манипуляций, уменьшением продолжительности госпитализации.

4. Определение предрасполагающих факторов повреждения носа и носовых ходов у новорождённых вследствие применения неинвазивной респираторной терапии, позволило разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий с использованием гидроколлоидных повязок, что определило снижение частоты и тяжести травм, а созданная симуляционная модель

головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями обеспечила совершенствование образовательных мероприятий и технологий ухода.

Апробация работы

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на XVI Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины (05-06.10.2021, г. Москва), XIV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (17-19.11.2021, г. Москва), IX Общероссийской конференции «Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (07-10.09.2022, г. Сочи), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (28-30.09.2022, г. Москва), Научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины» (08.10.2022, г. Москва), Школе по неонатологии им. В.А. Таболина: «Респираторный конгресс» (31.01-01.02.2023, г. Москва), XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» к 150-летию Г.Н. Сперанского (03-05.03.2023, г. Москва), Dubai International Webinar on Pediatrics and Healthcare (05-06.06.2023, г. Дубай, ОАЭ), XI Международном молодежном промышленном форуме «Инженеры будущего – 2023» (30.06.2023, Тульская область), Проектно-аналитической сессии ФГАНУ «Социоцентр» в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (03.07.2023, г. Екатеринбург), XII Общероссийской конференции «Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (08-11.09.2023, г. Сочи), XVIII Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (03-04.10.2023, г. Москва), VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (23-25.11.2023, г. Екатеринбург), Научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины» Медиабюро StatusPraesens (02.12.2023, г. Москва), IV Всероссийской научно-практической конференции, школа по неонатологии имени В.А. Таболина: «II Всероссийский респираторный конгресс» (02.02.2024, г. Москва), V

Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина»: Здоровый ребёнок – миссия выполнима (27-29.03.2024, г. Москва), I Московском областном конгрессе «Подмосковные вечера. У истоков жизни» (23–24.05.2024, г. Москва), XIX Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (10.10.2024, г. Москва), VI Всероссийской научно-практической конференции «Школа по неонатологии имени В.А. Таболина. Респираторный конгресс. Зимняя сессия» (07.02.2025, г. Москва), XXVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (28.02-02.03.2025, г. Москва), XI Всероссийской мультимедийной научно-практической конференции. Актуальные вопросы современной перинатологии: «Сложные случаи – правильные решения» (10.04.2025, г. Москва), VI Межрегиональном медицинском форуме УФО «Технологии эффективного здравоохранения» в рамках 6-й международной выставки-форума «Здравоохранение Урала-2025» (15.04.2025, г. Екатеринбург), VII Всероссийской научно-практической конференции «Школа по неонатологии имени В.А. Таболина. Респираторный конгресс. Летняя сессия» (26.06.2025, г. Москва), форуме «Безопасная помощь каждому новорожденному и каждому ребенку» (17.09.2025, г. Екатеринбург).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования и разработанные стандартизированный протокол СРАР-терапии в родильном зале, метод дифференциальной диагностики ТТН и ВП с помощью УЗИ и NIRS лёгких, а также комплекс профилактических и лечебных мероприятий с использованием гидроколлоидных повязок внедрены в клиническую практику врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов неонатальных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» – ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (приказ главного врача №177 от 27.05.2025 г., протокол ВК от 30.04.2025 г.), федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-

исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (приказ директора № 412-п от 06.11.2025 г.), областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутский городской перинатальный центр имени Малиновского М.С.» (приказ главного врача №177 от 27.05.2025 г. и протокол ВК от 30.04.2025 г.), легли в основу написания раздела «Лечение» в федеральных клинических рекомендациях «Транзиторное тахипноэ у новорожденных» Минздрава России [30] и монографии «Транзиторное тахипноэ у новорожденных» [41].

Разработаны обучающие вебинары, доступные для просмотра на базе научно-образовательной платформы для врачей eMediQ, на темы: «Респираторная терапия в неонатологии – 4 вебинара» <https://emediq.ru/area/neonatology/event/460> и «УЗИ дыхания в интенсивной неонатологии» <https://emediq.ru/area/neonatology/event/324>. На регулярной основе проводятся обучающие онлайн-семинары в рамках приказа Министерства здравоохранения Свердловской области от 19.01.2023 г. № 81-п «О кураторстве медицинских организаций Свердловской области специалистами ГАУЗ СО ОДКБ и ГБУЗ СО «ЕКПЦ» по вопросам медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорождённым». Основные положения диссертации включены в образовательный план занятий по неонатологии и педиатрии для студентов и ординаторов на кафедрах поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, пропедевтики детских болезней и циклы усовершенствования и дополнительного образования врачей на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России).

С использованием разработанной симуляционной модели головы новорождённого проводятся регулярные тренинги, включенные в программу обучения периода наставничества для медицинских сестёр ОРИТН ГБУЗ СО «ЕКПЦ», а также мастер-классы по интенсивной терапии в неонатологии для

врачей-неонатологов и медицинских сестер неонатальной службы республик Казахстан и Узбекистан.

Публикации

Всего имеется 62 публикации, из которых основные результаты диссертации представлены в 25 публикациях общим объемом 344 страницы, в том числе 4 – в научных журналах, индексируемых базами данных Scopus и Web of Science и 7 статей в научных журналах, которые включены ВАК Минобрнауки России в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 4 патента на изобретение, федеральные клинические рекомендации по ТТН, 1 монография, 7 публикаций в материалах научных форумов и конференций.

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования течения респираторного дистресса у новорождённых старше 35 недель гестации» № 2830183 от 14.11.2024 г. (в соавт. Федотова О.И., Ковтун О.П.); государственная регистрация программы для электронных вычислительных машин (ЭВМ) «Программа для диагностики врождённой пневмонии и транзиторного тахипноэ у новорождённых старше 35 недель гестации методами УЗИ и NIRS лёгких» № 2024691432 от 23.12.2024 г. (в соавт. Шагиахметов В.А.); патент на изобретение «Способ профилактики и лечения повреждений тканей носа у недоношенных новорождённых при проведении неинвазивной респираторной терапии у пациентов в сроке гестации 22⁰-29⁶» № 2835996 от 07.03.2025 г. (в соавт. Ковтун О.П., Старков В.Ю.); патент на изобретение «Способ ранней дифференциальной диагностики транзиторного тахипноэ новорождённых и врождённой пневмонии у новорождённых со сроком гестации 35⁰ недель и более» № 2845445 от 19.08.2025 (в соавт. Ковтун О.П.); приоритетная справка «Симуляционная модель головы новорождённого и способ изготовления для проведения испытаний неинвазивной респираторной поддержки и обучения медицинских специалистов работе с

дыхательной аппаратурой» № 2024139057 от 23.12.2024 г., (в соавт. Макаров В.С., Старков В.Ю.).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается включением большой выборки пациентов ($n=1593$), анализом баз данных, регистрации анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных пациентов, а также современными методами статистической обработки, с учётом поставленных задач.

Личный вклад автора

Исполнителем работы проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, предложен дизайн и методология исследования. Автором осуществлялась работа по отбору детей для исследования, реализации лечебных и диагностических мероприятий, сбору катамнестических данных. Автор самостоятельно выполнял диагностические УЗ и NIRS обследования лёгких, респираторную терапию по протоколу СРАР в родильном зале, разработал приложение для персонального компьютера, разработал и валидизировал метод применения гидроколлоидных повязок, осуществил разработку, создание и апробацию симуляционной модели головы новорождённого ребёнка, анализировал и интерпретировал результаты клинических и лабораторных обследований, инструментальных данных. Исполнителем выполнена статистическая обработка полученных результатов, написание и оформление диссертационной работы, внедрение результатов исследования в работу родовспомогательных и образовательных учреждений. Получены диплом лауреата конкурса «Ученые УГМУ – здравоохранению Урала» VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» за работу по проведению экспертного консультационного сопровождения разработки новых аппаратов респираторной терапии (Екатеринбург, УГМУ, 2023 г.), диплом X Общероссийского конкурса "Университетская книга-2024" в номинации

«Лучшее научное издание по медицине и здравоохранению» (Екатеринбург, УрФУ, 2024 г.) и диплом 1 степени «Ученые УГМУ – здравоохранению Урала. 2024» в номинации «Научные издания» (Екатеринбург, УГМУ, 2024 г.) за издание монографии «Транзиторное тахипноэ у новорождённых», диплом лауреата 2 степени премии губернатора Свердловской области в сфере здравоохранения в номинации «Технология года» за разработку и внедрение в клиническую практику стандартизированного протокола СРАР-терапии доношенных пациентов на этапе родового зала (Екатеринбург, 2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности:
3.1.21 – Педиатрия. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 3.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 276 страницах печатного текста, содержит 43 рисунка и 58 таблиц, проиллюстрирована photographиями. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, результатов исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Библиографический указатель содержит 336 источников, из которых 46 отечественных и 290 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенетические основы дыхательных расстройств у доношенных и поздних недоношенных новорождённых

Ведущей причиной, определяющей тяжесть состояния новорождённых детей непосредственно в родильном зале или в течение первых часов жизни является ДН. В свою очередь патогенетической основой ДН могут быть различные нозологий, на структуру которых оказывают влияние вид родовспомогательного учреждения, наличие факторов риска, включая материнские соматические и акушерские патологии, характер родоразрешения и ГВ новорождённых. Прежде всего необходимо определить термины, описывающие гестационный возраст (ГВ) новорождённого. Согласно классификации, принятой Российским обществом акушеров и гинекологов (РОАГ), Американской академией педиатрии (AAP), Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG) Национальным институтом детского здоровья и развития человека (NICHD), выделяют: экстремально недоношенных – ГВ < 28⁰ недель; очень недоношенных – ГВ < 32⁰ недель; умеренно -недоношенных – ГВ 32⁰-33⁶ недель; поздних недоношенных – ГВ 34⁰-36⁶ недель; доношенных – ГВ 37⁶-38⁶ недель; переношенных – ГВ ≥ 42⁰ недель; а также по массе тела при рождении: низкая масса тела (НМТ) <2500 г; очень низкая масса тела (ОНМТ) <1500 г; экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) <1000 г [12, 27, 54, 56, 289].

Несмотря на тенденцию к снижению рождаемости в России, стабильно высокой остаётся частота преждевременных родов не только в нашей стране – около 6%, но и по всему миру – от 5 до 18% [4, 12, 27]. Так, по данным глобального систематического обзора, опубликованного в журнале Ланцет в 2010 г. недоношенными родилось 9,9%, а в 2020 г. 9,8% детей [225]. Однако следует учитывать, что в условиях перинатальных центров особенности маршрутизации беременных приводят к повышению доли пациенток с экстрагенитальными и акушерскими факторами риска, которые ассоциированы с недоношенностью и развитием неонатальной патологии [40, 61, 67, 125, 173, 275]. В ГБУЗ СО «ЕКПЦ»

в 2020 г. из 10 087 новорождённых недоношенных было 1011 (10,0%) детей, в 2021 г. 10,2%, в 2022 г. 10,1%, в 2023 г. 11,3%, в 2024 г. при снижении числа родов до 8 159, частота рождения детей в недоношенном сроке выросла до 934 (11,4%). Важно, что недоношенность является причиной смерти детей до 28 дней жизни в 70% случаев, в первый год жизни в 36%, а у половины детей наблюдаются неблагоприятные неврологические исходы. Закономерно, что основной вклад в неонатальную смертность и инвалидизацию вносят глубоконедоношенные дети с летальностью до 55% в ГВ 24⁰-24⁶ и до 98% в ГВ 22⁰-23⁶ недели [152, 276, 297].

С увеличением срока гестации у ребёнка отмечается более высокая степень зрелости органов и систем. Однако даже в позднем недоношенном периоде сохраняются определённые проблемы со здоровьем, что является основанием для выделения этой группы в отдельную категорию – поздние недоношенные. Рождение на данном сроке связано с заметным повышением риска развития ряда патологий по сравнению с доношенными новорождёнными. К наиболее частым относятся РДС, ТТН, гипогликемия, неврологические расстройства, гипербилирубинемия и другие. Крупное популяционное исследование, в котором были сопоставлены данные 26 170 поздних недоношенных (ГВ 34⁰-36⁶ недель) и 377 638 доношенных (ГВ 37⁰-41⁶ недель), установило, что рождение в недоношенном сроке связано с семикратным увеличением заболеваемости. При этом влияние состояния здоровья матери на уровень заболеваемости оказалось значительно менее выраженным [116]. Частота же беременностей, заканчивающихся в позднем недоношенном сроке, составляет от 6 до 11% [96, 107, 212, 291].

По данным большого обзора, включившего 4505 новорождённых, частота заболеваний, проявляющихся ДН составила 6,7%. Обнаружено, что ТТН является наиболее частой причиной респираторных нарушений (42,7%), за которым следуют врождённая инфекция – ВИ (17,0%), САМ (10,7%), РДС (9,3%) и асфиксия при рождении (3,3%). Отмечается, что ТТН может развиваться как у доношенных, так и у недоношенных новорождённых, РДС преимущественно выявляется у

недоношенных, тогда как САМ чаще диагностируется у доношенных и переносимых детей [176].

Согласно данным исследований, частота ТТН у доношенных новорождённых составляет 0,2-0,6 %. У детей, рождённых на сроке 35-36 недель, этот показатель возрастает до 5 %, а при ГВ 33-34 недели достигает 10 % [176, 244, 314]. Такая зависимость частоты заболевания от ГВ подчёркивает важность учёта степени зрелости лёгких и других факторов, влияющих на адаптацию дыхательной системы после рождения. Кроме того, показано, что риск ТТН характерен не только для поздних недоношенных, но и для ранних доношенных новорождённых, рождённых на сроке 37-38 недель, у которых вероятность развития этого состояния существенно выше, чем у полностью доношенных (ГВ 39-40 недель) и поздних доношенных (ГВ 41-42 недели) детей [60]. Представленные данные свидетельствуют о том, что даже незначительное сокращение гестационного срока может влиять на функциональную зрелость лёгких и повышать риск респираторных нарушений в раннем неонатальном периоде.

Исследования показывают, что отдельные факторы значительно повышают риск развития заболеваний, включая ТТН. У доношенных новорождённых, рождённых посредством кесарева сечения, частота ТТН может достигать 13 %. Такая ассоциация объясняется отсутствием физиологического стресса и гормональной реакции, характерных для родов, а также недостаточным транспульмональным давлением, возникающим при прохождении через родовые пути [159, 199]. Риск развития ТТН в три раза выше при плановом кесаревом сечении без начала родовой деятельности (3,6 %) по сравнению с вмешательством после её начала (1,2 %) и в семь раз выше, чем при спонтанных родах (0,5 %). В мире частота кесарева сечения составляет около 20 %, в России – 25-30 %, а в перинатальных центрах – до 35 % и более, что связано с маршрутизацией беременных с наличием показаний для оперативного родоразрешения [12, 13, 27, 271].

Материнские факторы, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение и бронхиальную астму, также ассоциированы с

повышенным риском ТТН. Диабет нередко сопровождается фетопатией и задержкой внутриутробного развития, тогда как ожирение связано с гипертензией, диабетом и астмой, что утяжеляет течение беременности и увеличивает вероятность оперативного родоразрешения [200, 206, 207]. Бронхиальная астма у матери почти вдвое увеличивает риск ТТН у мальчиков и в 1,5 раза у девочек, но современная терапия снижает эту вероятность [117, 228]. Тяжёлый внутрипеченочный холестаз беременных более чем вдвое повышает риск ТТН, тогда как лёгкие формы не оказывают значимого влияния [65]. Инфекция COVID-19 во время беременности, особенно в третьем триместре, повышает риск ТТН и необходимость респираторной поддержки у новорождённых, хотя точный механизм этой ассоциации остаётся неясным [86, 121]. Вероятность ТТН также выше у детей, матери которых ранее имели ребёнка с респираторной патологией, особенно при отсутствии антенатальной профилактики кортикостероидами [279].

Мужской пол новорождённого является независимым фактором риска как респираторных заболеваний в целом, так и ТТН в частности: у мальчиков это состояние встречается в 1,5 раза чаще, чем у девочек [274]. Малая масса тела при рождении также связана с повышенным риском, тогда как данные о влиянии макросомии противоречивы [120, 274]. Таким образом, риск ТТН определяется множеством факторов, включая метод родоразрешения, материнские заболевания и особенности течения беременности.

В основе патогенеза ТТН лежит замедленное удаление фетальной (альвеолярной) жидкости из лёгких после рождения. Ведущий фактор, оказывающий влияние на этот процесс не определён, однако выделены отдельные состояния и механизмы, предрасполагающие к развитию ТТН. Фетальная жидкость начинает секретироваться с 6 недели внутриутробной жизни пневмоцитами II типа параллельно процессам роста и созревания лёгких и дыхательных путей, достигая максимальной скорости к сроку доношенной беременности и замедляясь перед родами [154].

В регуляции ингибирования продукции фетальной жидкости во время и после родов участвует ряд гормонов и медиаторов, включая вазопрессин,

катехоламины, кортизол, простагландин E_2 и др. С началом родовой деятельности адренергическая стимуляция и эндогенные гормоны активируют у плода эпителиальные натриевые каналы (ENaC), что инициирует резорбцию фетальной жидкости. Эти каналы, локализованные также в эпителии почек, кишечника и лёгких, регулируют транспорт ионов натрия и калия [75, 154]. Дополнительным стимулом активации ENaC служит повышение уровня O_2 в крови и лёгочной ткани после рождения. Очищение лёгких от фетальной жидкости начинается с пассивной диффузии натрия через ENaC, за которой следует выход воды через аквапорины 4 и 5 (AQP4, AQP5), расположенные в пневмоцитах I типа. Далее жидкость перемещается в интерстиций и выводится лимфатическими и кровеносными сосудами [78, 203, 328]. В норме большая часть фетальной жидкости удаляется из лёгких в течение 2-6 часов после рождения [243].

У новорождённых с ТТН отмечается повышенная экспрессия AQP5 по сравнению с детьми с РДС, что, вероятно, отражает компенсаторный механизм ускоренного очищения лёгких [130]. Экспериментальные исследования на животных показали, что блокирование ENaC приводит к задержке жидкости в лёгких, развитию респираторного дистресса и нередко летальному исходу [108, 241].

Несмотря на роль вагинальных родов в очищении легких от фетальной жидкости, механическое сдавление грудной клетки удаляет лишь 25-33% её объёма [108, 282]. Оперативные роды, такие как кесарево сечение, не обеспечивают своевременной активации механизмов клиренса фетальной жидкости, что значительно повышает риск ТТН [159, 199].

Сниженная активность сурфактанта у доношенных новорождённых, рождённых посредством планового кесарева сечения, также рассматривается как один из факторов риска ТТН. В исследовании желудочного аспирата было установлено, что у детей с ТТН содержание пластинчатых телец и стабильных микропузырьков было значительно ниже, чем у здоровых новорождённых ($p=0,004$ и $p=0,013$ соответственно). Продолжительность O_2 -терапии ≥ 24 и ≥ 48 часов

отрицательно коррелировала с количеством стабильных микропузырьков ($p=0,029$, $p=0,047$ соответственно) [295].

Аэрация легких при первом вдохе играет ключевую роль в очищении легких от жидкости. Альвеолы заполняются воздухом, вытесняя фетальную жидкость, а положительное давление в дыхательных путях и растяжение альвеол активирует ENaC и стимулирует синтез сурфактанта [123, 167, 211]. Из альвеол фетальная жидкость проникает в интерстициальную ткань, однако в результате воздействия различных патологических процессов, может возвращать обратно в дыхательные пути [123, 154]. Таким образом, любые состояния, сопровождающиеся отсутствием эффективного дыхания ребёнка после рождения и в ближайшие часы жизни, препятствуют аэрации альвеол, удалению фетальной жидкости и способствуют развитию ТТН. К таким заболеваниям, например, можно отнести асфиксию при рождении.

Современные исследования расширяют представления о патогенезе ТТН, указывая на его многокомпонентную природу, включающую гуморальные, метаболические и генетические механизмы. Так, дефицит витамина D у матери и ребёнка ассоциируется с увеличением риска развития ТТН [89, 205]. У пациентов с ТТН после проведения СРАР-терапии отмечено значительное изменение показателей тиолдисульфидного баланса, снижение уровня дисульфидов и сдвиг в антиоксидантной системе, что подтверждает участие процессов окислительного повреждения в патогенезе заболевания [68]. Несмотря на отсутствие связи между ТТН и мутациями гена сурфактантного белка В (SP-B), установлены ассоциации с полиморфизмами $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов, а также гена SGK1, который регулирует активность эпителиальных натриевых каналов и участвует в резорбции жидкости из лёгких [171, 311, 312]. Кроме того, выявлена защитная роль определённых материнских и неонатальных аллелей, снижающих риск ТТН, вероятно, за счёт действия женских половых гормонов [204]. Оксид азота (NO) играет важную роль в регуляции пульмонарного кровотока, а его недостаток может вызывать вазоспазм. У детей с ТТН отмечается повышенная концентрация асимметричного диметиларгинина (АДМА), ингибирующего синтез NO, что

связано с замедлением выведения фетальной жидкости [164]. Также обнаружена связь между уровнями гормонов щитовидной железы и ТТН. У детей с ТТН уровень тиреотропного гормона (ТТГ) выше, а тироксина (Т4) – ниже, чем у здоровых новорожденных [269]. Влияние гормонов щитовидной железы на созревание лёгких и скорость адсорбции фетальной жидкости доказана также в модели с участием плодов животных [72]. Имеются данные, что низкий уровень кортизола в пуповинной крови у детей с ТТН и обратно коррелирует с продолжительностью тахипноэ [318]. В эксперименте с животными также доказано влияние кесарева сечения, тиреоидных гормонов и кортизола на экспрессию ENaC в лёгких плодов [303]. Таким образом, данные подтверждают, что ТТН – это не просто результат задержки абсорбции фетальной жидкости, а сложное состояние с участием нейрогуморальных, метаболических и генетических факторов.

Инфекционные заболевания остаются одной из ключевых причин ранней неонатальной смертности как в России, так и во всём мире [110, 138, 316]. В последние годы в Российской Федерации инфекционный диагноз был основным в 16-25 % случаев среди детей, умерших в первые 168 часов жизни [2, 15]. Общая эпидемиологическая картина неонатальных инфекций до конца не изучена, поскольку методы регистрации таких случаев сильно зависят от критериев определения инфекции. Однако систематический анализ популяционных исследований из разных стран показал, что совокупная заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 22 случая на 1000 живорождённых, а смертность варьируется от 11 до 19 % [301]. Неонатальная инфекция диагностируется на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии инфекционного процесса в первые 28 дней жизни ребёнка. Тем не менее, единого общепринятого определения этого состояния в настоящее время не существует [309]. Ранняя неонатальная инфекция обычно характеризуется появлением симптомов в первые 72 часа жизни, однако некоторые заболевания, такие как менингит, остеомиелит или инфекции, вызванные определёнными бактериальными возбудителями (например, *Streptococcus agalactiae* или гемолитическим стрептококком группы В – СГБ),

могут проявляться в течение первых 7 дней жизни. Поздняя неонатальная инфекция, напротив, диагностируется при развитии симптомов после 72 часов жизни, за исключением указанных выше случаев [140, 262, 323].

В контексте Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к ранним неонатальным инфекциям, или заболеваниям, специфичным для перинатального периода, относят: врождённую пневмонию (P23), врождённые вирусные инфекции (P35), бактериальный сепсис новорождённого (P36), другие врождённые инфекционные и паразитарные болезни (P37), другие инфекции, специфичные для перинатального периода (P39), а также неуточнённый менингит, который классифицируется в зависимости от возбудителя (A32, A87, G00–G03, B00, B37, B38 и др.). Кроме того, к этой категории относятся инфекционные поражения кожи и слизистых оболочек, такие как омфалит (P38), и другие подобные состояния.

Следует подчеркнуть, что врождённая инфекция часто протекает как генерализованный процесс, проявляясь либо поражением одной системы (например, пневмонией), либо полиорганным вовлечением, как при сепсисе. Выделение конкретных нозологий осуществляется с учётом преобладающих клинических и иных диагностических признаков. Имеющиеся данные показывают, что ВП до 80 % случаев рассматривается как часть генерализованной внутриутробной инфекции [10, 43, 92, 270].

Частота ВП повышается с уменьшением срока гестации новорождённого – от 0,85% у доношенных, до 10% у недоношенных с массой тела при рождении более 1000 г и 26% у детей с ЭНМТ, и летальностью от 0,7 до 8,3% соответственно [10].

К факторам риска развития ранней неонатальной инфекции и ВП, в частности, можно отнести незрелость иммунитета, материнские и перинатальные факторы. Новорождённые, особенно недоношенные, имеют незрелый врождённый иммунитет, включая системный и локальный (слизистые дыхательных путей и лёгочная паренхима) и приобретённый иммунитет (представленный материнскими антителами IgG, ограничен и требует времени для формирования полноценной защиты), что повышает их восприимчивость к инфекции [99, 105, 172, 232, 251].

Структурные особенности лёгких новорождённых, такие как малое количество альвеолярных макрофагов и нарушенный мукоцилиарный клиренс, способствуют колонизации патогенов [232]. Дефицит сурфактанта у недоношенных усугубляет течение пневмонии, вызванной СГБ и кишечной палочкой (*Escherichia coli*), а легочные инфекции дополнительно повреждают пневмоциты типа II, препятствуя восстановлению сурфактанта [283, 296]. Нейтрофилы у новорождённых, особенно недоношенных, демонстрируют дисфункцию: нейтропения, сниженный хемотаксис и ослабленный ответ на инфекцию [84, 129, 234]. Эффективность фагоцитоза также ограничена из-за низкого уровня комплемента, антител и опсонинов (фибронектин, СРБ, маннозосвязывающий лектин) [90, 91, 170].

Ранняя бактериальная пневмония часто связана с хориоамнионитом, который вызывает воспаление плодных оболочек и синдром фетального воспалительного ответа. Это приводит к ремоделированию лёгочной ткани, повышая риск пневмонии и хронических заболеваний лёгких [175]. Хориоамнионит также может провоцировать преждевременный разрыв плодных оболочек и роды, увеличивая инфекционный риск [57, 71].

Размножение бактерий или вирусов в дистальных отделах дыхательных путей и связанная с этим воспалительная реакция вызывают повреждение клеток, что приводит к нарушению газообмена, изменению лёгочного кровообращения и клиническим проявлениям ДН. При бактериальной пневмонии повреждение клеток возникает из-за прямого воздействия токсинов, выделяемых бактериями или связанных с их поверхностью [52, 306]. В случае вирусных инфекций, таких как ЦМВ или диссеминированный ВПГ, происходит разрушение пневмоцитов (клеток-хозяев вируса) через лизис или апоптоз, что приводит к нарушению функции сурфактанта, альвеолярной и интерстициальной транссудации и коллапсу альвеол [132, 166, 184]. Нейтрофилы, мигрирующие в лёгкие, выполняют антимикробную функцию, но одновременно выделяют активные формы кислорода и другие повреждающие молекулы. Обструкция дыхательных путей бактериальными и воспалительными массами, а также сокращение гладкой мускулатуры под действием медиаторов воспаления ухудшают вентиляцию,

способствуя формированию ателектазов, воздушных ловушек и нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения. Выделяемые активированными эндотелиальными клетками и тромбоцитами воспалительные прокоагулянты и вазоконстрикторы повышают лёгочное сосудистое сопротивление, что может приводить к развитию персистирующей лёгочной гипертензии (ПЛГ). При этом пул сурфактанта ещё больше истощается [141, 174, 331].

Асфиксия, как одна из причин ДН, характеризуется в первую очередь поражением ЦНС, что приводит к отсутствию или неэффективности самостоятельного дыхания, а задержка первого вдоха и угнетение респираторных попыток новорождённого препятствует физиологической аэрации альвеол и удалению резорбции фетальной жидкости, что может сочетаться с развитием ТТН [37].

Таким образом наиболее частые респираторные патологии раннего неонатального периода – ТТН и ВИ (ВП) имеют как различные, так и общие факторы риска, например, недоношенность, которая повышает частоту обоих состояний. Заболевания характеризуются многокомпонентными патогенетическими механизмами, включая незрелость лёгочной ткани, нарушение функции сурфактанта и воспалительные процессы. Однако ТТН чаще связано с нарушением адаптации дыхательной системы после родов, особенно при кесаревом сечении, тогда как ВП обусловлена инфекционным поражением лёгких, вызванным бактериями или вирусами. Таким образом, хотя эти состояния имеют пересекающиеся факторы риска, их патогенез и клинические проявления требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению.

1.2 Ранняя диагностика респираторных нарушений у младенцев в первые часы жизни

Диагностика, основанная на клинических проявлениях. Большинство заболеваний неонатального периода сопровождаются различными симптомами ДН. Клинические проявления наиболее частых неонатальных респираторных патологий – ТТН, ВП и РДС обычно возникают в первые минуты и часы после

рождения. Однако перечисленные заболевания не имеют специфических симптомов и характеризуются общими проявлениями ДН у новорождённых: стонущее дыхание, тахипноэ с частотой дыхания (ЧД) более 60 раз в минуту, раздувание крыльев носа, втяжение межреберий, надключичных и подключичных ямок, а также асинхронное движение грудной клетки и живота («симптом качелей»), выслушивание хрипов или ослабление дыхания при аускультации лёгких [23]. Возможны гипоксемия, со снижением SpO_2 ниже 91%, сопровождающаяся акроцианозом или генерализованным цианозом. У здоровых новорожденных грудная клетка в первые часы жизни имеет бочкообразную форму из-за наличия в легких не только воздуха, но и части фетальной жидкости. При ТТН грудная клетка нередко выглядит избыточно расширенной вследствие гипервентиляции и тахипноэ, что создаёт впечатление, будто ребёнок находится на пике вдоха и не выполняет полного выдоха. Тахипноэ является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание минутной вентиляции легких при сниженном дыхательном объеме. Одним из наиболее частых симптомов ТТН является стонущее дыхание, возникающее из-за выдоха через сомкнутую голосовую щель. Этот механизм компенсации позволяет увеличить функциональную остаточную емкость (ФОЕ) легких и вытеснить фетальную жидкость из альвеол. Стон может варьировать от едва уловимого до достаточно громкого, что в отдельных случаях позволяет заподозрить ТТН ещё до проведения осмотра ребёнка [18, 23, 40, 82, 112]. Однако этот симптом часто ошибочно интерпретируется как реакция на боль, что приводит к неверной тактике лечения, включая седацию и тугое пеленание, что усугубляет ДН. При прогрессировании ТТН возможны два сценария: эффективность компенсаторных механизмов либо прогрессирование симптомов. В последнем случае развиваются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и спазм легочных сосудов, что может привести к необходимости интубации и ИВЛ. В тяжелых случаях возможны такие осложнения, как пневмоторакс и ПЛГ, с летальностью до 1,3% [177, 231, 277].

Ключевым фактором, влияющим на качество жизни, являются неврологические исходы у новорождённых с респираторными нарушениями.

Болезни нервной системы остаются ведущей причиной инвалидности в возрасте до 17 лет [14]. Дыхательные нарушения у новорождённых являются значимым фактором риска развития и усугубления церебральной ишемии, поскольку гипоксемия и гиперкапния, возникающие при респираторной недостаточности, приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, снижению доставки кислорода и энергетическому дефициту нейронов. Эти процессы запускают каскад ишемических и реперфузионных повреждений с активацией оксидативного стресса и воспалительного ответа, что в сочетании с незрелостью церебральных сосудов и низкой антиоксидантной защитой новорождённых способствует формированию перивентрикулярной лейкомаляции и других форм гипоксически-ишемического поражения ЦНС [143]. Наши предыдущие исследования показали, что несмотря на быстрое исчезновение клинических проявлений ДН у доношенных новорождённых с ТТН, на момент выписки из перинатального центра у детей отмечается высокая частота диагностики церебральной ишемии (ЦИ), а также выявляются определённые функциональные и биохимические нарушения ЦНС [55, 281, 315]. Так при ТТН ($n=75$) в отличие от здоровых новорождённых ($n=20$) определяются более низкие показатели регионарной церебральной сатурации регистрируемые методом NIRS на 10-й минуте жизни (72 [70; 73] против 79 [78; 82]%, $p=0,007$) с более медленным нарастанием значений до уровня здоровых новорождённых [39]. Нарушения выявлены и в отношении нейротрофических факторов. У новорождённых с ТТН, а также при сочетании ТТН с ЦИ, уровень фактора роста нервов бета в момент рождения был статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми детьми – 3152 [27; 4680] и 4056 [2484; 5286] pg/ml против 5230 [4373; 5815] pg/ml соответственно ($p<0,001$) [5]. Отдалённые последствия выявленных изменений остаются неизученными, поскольку в доступной литературе отсутствуют публикации, посвящённые анализу катамнестических данных, отражающих частоту и выраженность неврологических нарушений у данной категории детей. Кроме того, в связи с гетерогенностью терминологии, диагностических подходов и критериев оценки состояний, на сегодняшний день крайне затруднено достоверное определение распространённости церебрального

повреждения (ЦП) у новорождённых и детей раннего возраста как в нашей стране, так и за рубежом [6, 25, 118, 124, 178].

Клиническая картина ВП включает неспецифические проявления ДН, которые могут сочетаться с признаками системного инфекционного процесса. Среди них – нарушения микроциркуляции, проявляющиеся бледностью, сероватым оттенком или мраморностью кожи, энтеральная интолерантность (срыгивания, вздутие живота), нестабильность температурной реакции, а также неврологическая симптоматика: вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия либо, напротив, периоды возбуждения с быстрой истощаемостью [10, 18, 155].

При РДС дыхательная недостаточность формируется из-за дефицита сурфактанта – вещества, обеспечивающего стабильность альвеол и предотвращающего их коллапс. Риск развития данного состояния значительно выше у недоношенных новорождённых, причём частота его выявления возрастает с уменьшением ГВ. Это связано с незрелостью легких и недостаточной выработкой сурфактанта альвеолоцитами II типа [125].

Для объективной оценки степени выраженности ДН у новорождённых в клинической практике, согласно приказу Минздрава России № 203н от 2017 г. [22], рекомендуется использовать валидированные шкалы, адаптированные под гестационный возраст ребёнка. Для недоношенных новорождённых применяется шкала Сильвермана-Андерсона (Silverman-Andersen scale, далее – шкала Сильверман), основанная на анализе пяти клинических признаков, отражающих работу дыхательной мускулатуры и степень дыхательных нарушений. Для доношенных детей рекомендована модифицированная шкала Доунс (Downes scale, далее – шкала Доунс), позволяющая комплексно оценить дыхательный статус с учётом частоты дыхания, втяжений грудной клетки, стонов и насыщения кислородом [287, 329]. Известны также и другие шкалы оценки ДН у детей – ReSVinet, M-Tal (модифицированная шкала Tal), RDOS-Infant (англ. Respiratory Distress Observation Scale-Infant, шкала наблюдательной оценки респираторного дистресса у детей), BROSJOD (исп. Sant Joan de Deu Hospital bronchiolitis score,

шкала бронхиолита госпиталя Sant Joan de Deu) [77, 101, 134, 213], сравнительная характеристика которых приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинических шкал оценки ДН

Критерии оценки	ReSVinet	M-Tal	RDOS-Infant	BROSJOD	Сильверман	Доунс
Частота дыхания	+	+	+	+		+
Частота сердечных сокращений				+		
Цианоз (SpO ₂)		+	+	+		+
Раздувание крыльев носа	+	+	+	+		+
Затрудненный выдох (стон)	+	+	+	+	+	+
Аускультация	+					+
Движения грудной клетки	+	+		+	+	
Втяжение межреберий	+	+	+	+	+	
Втяжение грудины	+	+	+	+	+	
Положение нижней челюсти	+	+			+	
Покачивание головы	+	+	+			
Синдром «Бледного пятна»			+			
Пищевая непереносимость	+					
Медицинское вмешательство	+					
Апноэ	+					
Общее состояние	+					
Гипертермия	+					

Как можно видеть, некоторые шкалы содержат до 14 показателей, требующих оценки. На практике использование таких шкал требует времени и тщательной фиксации показателей для подсчета суммы баллов. Доунс и Сильверман содержат по 5 критериев, с помощью которых можно быстро оценить степень ДН у ребёнка. В большинстве случаев шкалы имеют в своей основе внешние клинические проявления ДН и лишь для некоторых необходимо использовать дополнительные устройства – пульсоксиметр, термометр или фонендоскоп для оценки частоты сердечных сокращений и аускультации лёгких.

Особую значимость шкалы оценки ДН приобретают в условиях родильного зала, где возможности диагностики часто ограничены и недоступны такие методы, как лабораторные анализы, УЗИ или рентгенография. В этой ситуации именно клинические шкалы позволяют быстро оценить тяжесть состояния и определить необходимость начала респираторной поддержки. Поэтому важным направлением научных исследований является изучение прогностической и диагностической

ценности применяемых шкал, а также оценка их эффективности в раннем выявлении и мониторинге дыхательных нарушений.

Прогностическая значимость шкалы Сильверман для оценки ДН у новорождённых изучалась в ряде научных работ, однако полученные результаты остаются противоречивыми и требуют дальнейшего анализа. Так, в исследовании 2020 г. установлено, что у недоношенных с ГВ <32 недель оценка по шкале Сильверман через 10 минут после рождения может служить значимым прогностическим маркером необходимости интубации в течение первых 24-72 часов жизни [147]. В другом проспективном исследовании 2018 г., включавшем 140 новорождённых, выявлена прямая корреляция между баллами по шкале Сильверман и уровнем pCO_2 в крови ($n=33$, $r=0,35$, $p=0,045$). При этом у детей с результатом ≥ 5 баллов потребность в респираторной поддержке в первые сутки наблюдалась значительно чаще, чем у пациентов с показателями < 5 баллов (79 % против 28 %, $p<0,001$) [250].

В работе 2020 г., включившей 153 новорождённых с ГВ 27-35 недель, получавших СРАР-терапию, были выделены факторы, ассоциированные с необходимостью введения сурфактанта: ГВ < 32 недель, отсутствие антенатальной профилактики кортикостероидами, гипотермия при поступлении, оценка по шкале Апгар < 3 баллов на 1-й минуте и показатель по шкале Сильверман > 2 баллов через 2 часа после рождения [48]. Вместе с тем исследование 2022 г., проведённое среди недоношенных с ГВ < 32 недель и минимальными проявлениями ДН (≤ 2 баллов по шкале Сильверман), не подтвердило прогностическую ценность шкалы [239]. Авторы отметили, что такие параметры, как частота апноэ, брадикардии и десатурации, оказались более информативными показателями. Также обозначены технические ограничения при использовании шкалы Сильверман, такие как затрудненная оценка раздувания крыльев носа из-за назальных масок и канюль, и маскировка стонущего дыхания шумом генератора переменного потока и оборудования. В научной работе 2010 г, включившей 74 новорождённых с ГВ > 27 недель, установлено, что совместное применение шкал Сильверман и Доунс позволяет определить предикторы неудачной СРАР-терапии [26]. К таковым

отнесли отсутствие снижения баллов по обеим шкалам и уменьшения тахипноэ в первые часы жизни, а также необходимость увеличения FiO_2 и среднего давления в дыхательных путях после 6-го часа жизни.

Следует учитывать, что оценка по шкалам ДН во многом опирается на субъективное восприятие врача, что нередко приводит к расхождениям в интерпретации результатов [179]. В этой связи особое значение приобретает обучение медицинского персонала. Так, в исследовании 2022 г. было показано, что обучение медицинских сестёр оценке ДН по шкале Сильверман достоверно повысило точность выявления ДН средней степени ($p=0,030$) и тяжёлой степени ($p=0,008$) [310]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению новорожденных с РДС, шкалы Сильверман и Доунс у доношенных детей используются не столько для диагностики, сколько для мониторинга эффективности респираторной терапии или определения показаний к ее началу [3]. Таким образом, несмотря на противоречивость данных, указанные шкалы остаются важным инструментом в неонатологии, однако их применение требует дальнейшего изучения, стандартизации и учета технических ограничений.

Такой ключевой параметр, как SpO_2 , включён в четыре из шести представленных шкал, в том числе в шкалу Доунс. Кислородная зависимость рассматривается как один из основных предикторов неудачи респираторной терапии, что подтверждено рядом клинических исследований. Так, в научной работе с участием недоношенных новорождённых с ГВ 28-32 недели и массой тела при рождении более 1000 г было показано, что потребность в $\text{FiO}_2 > 30\%$ в первые 6 часов жизни на фоне ДН является значимым предиктором неэффективности СРАР-терапии. Дополнительными факторами риска оказались масса тела < 1250 г, неполный курс антенатальной стероидной профилактики РДС, необходимость введения сурфактанта, а также потребность в давлении в дыхательных путях > 5 см H_2O [256]. Сходные данные получены и в другом анализе, где сочетание $\text{FiO}_2 > 30\%$ с рентгенологическими признаками тяжёлого РДС достоверно прогнозировало неудачу СРАР-терапии и перевод на ИВЛ в течение первых 72 часов жизни у недоношенных новорождённых [111]. Крупное исследование с участием 652

новорожденных выявило дополнительные предикторы неэффективности СРАР: время начала СРАР в часах (ОШ 1,01, 95% ДИ: 1,003–1,013), время введения сурфактанта в часах (ОШ 1,12, 95% ДИ: 1,05–1,19), применение метода InSurE (последовательность действий – интубация, введение сурфактанта, экстубация) с ОШ 2,7, 95% ДИ: 1,43–5,06 и более высокая начальная FiO_2 (ОШ 1,03, 95% ДИ: 1,01–1,05) [255]. Систематический обзор и метаанализ, включавший 43 критерия, выделил пять ключевых факторов, связанных с неудачами при экстубации новорожденных: ГВ, сепсис, уровень водородного показателя (рН) до экстубации, оценка тяжести ДН и FiO_2 до экстубации [257]. В другом исследовании с участием 129 детей с тяжелым течением респираторно-синцитиальной вирусной инфекции было показано, что более высокий уровень FiO_2 независимо коррелировал с увеличением продолжительности ИВЛ ($p=0,036$) и длительности госпитализации ($p=0,023$) [133]. Европейский консенсус по РДС, который регулярно обновляется каждые 3 года с учетом новых данных, также подчеркивает важность контроля FiO_2 . В последних редакциях рекомендаций пороговое значение FiO_2 для введения сурфактанта у детей на СРАР было снижено с 50% до 30% [125]. Приведённые данные подтверждают, что кислородная зависимость является не только важным диагностическим критерием, но и ключевым показателем тяжести легочной патологии, требующим тщательного мониторинга и своевременного вмешательства.

Другие причины ДН в большинстве случаев возможно диагностировать в родильном зале по наличию характерных анамнестических и клинических признаков. Для дифференциальной диагностики асфиксии ключевое значение имеют следующие отдельные критерии. В анамнезе родов стоит обратить внимание на наличие факторов риска, таких как гипоксия плода, отслойка плаценты и обвитие пуповиной. С помощью доплерографического исследования можно получить данные о нарушении маточно-плацентарного кровотока или признаках гипоксии плода. Диагноз асфиксии при рождении устанавливается также на основании данных об оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, что указывает на тяжесть состояния новорожденного. Также важен объем

стабилизационных мероприятий в родильном зале – потребность в интубации, ИВЛ или других методах респираторной поддержки сразу после рождения. Асфиксия зачастую проявляется угнетением сознания, вялостью, гипотонией или отсутствием рефлексов, что свидетельствует о поражении ЦНС. В газовом составе крови обращает на себя внимание наличие дефицита оснований и лактатацидоза [37, 137, 265].

Дифференциальная диагностика САМ обычно не вызывает затруднений, и основывается на меконияльном характере околоплодных вод, наличии мекония в дыхательных путях, выраженных хрипах при аускультации в лёгких и может сопровождаться асфиксией с присутствием перечисленных выше признаков [17].

При врождённой анемии или анемии вследствие кровопотери у плода (МКБ-10 P61.3), которая также может проявляться клинической картиной ДН имеется факт кровопотери при отслойке плаценты, фето-фетальной или плацентарной трансфузии, бледностью кожного покрова [9]. При полицитемии – тёмно-багровый цвет кожи, а показатели гемоглобина и гематокрита в анализе пуповинной крови характеризуют оба заболеваний – анемию и полицитемию [9, 11].

Таким образом, заболевания периода новорождённости, в том числе ТТН и ВП, характеризуются схожей клинической картиной. Это усложняет их дифференциальную диагностику и требует применения точных и надёжных методов оценки. Использование клинических шкал является важным инструментом для правильной диагностики и мониторинга состояния новорождённых с респираторными заболеваниями. Однако для обеспечения их эффективности и надёжности необходимо проведение дальнейших исследований и валидации этих шкал.

Инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК). Важно обратить внимание, что данный метод диагностики обычно не используется в родильном зале по нескольким причинам – массивность аппарата рентгенографии, ограниченность пространства родильного зала, защита персонала родильного зала от излучения, длительный период получения результата. Однако за пределами родильного зала у

ребёнка с ДН рентгенография ОГК является приоритетным исследованием и должна выполняться безотлагательно.

Рентгенологические признаки ТТН присутствуют, однако не всегда выражены ярко, что требует высокого качества и четкости рентгеновских снимков для их точной интерпретации. Достичь этого бывает сложно, особенно у активных новорожденных, которые могут двигаться во время обследования, что снижает диагностическую ценность снимков. Среди типичных рентгенологических признаков ТТН отмечается гиперинфляция лёгких – «перераздутие», проявляющаяся увеличением их объёма и уплощением куполов диафрагмы, а также выпот в междолевых щелях, визуализирующийся в виде линейных затемнений вдоль междолевых борозд. Усиление сосудистого рисунка в области корней лёгких может напоминать расходящиеся лучи – так называемый «паттерн солнечных лучей». Важной особенностью ТТН является его транзиторное течение: клинические проявления и большинство рентгенологических изменений, как правило, полностью исчезают в течение 2-3 суток жизни [23, 40, 41, 142], что отличает ТТН от других патологий, таких как РДС или ВП, которые имеют более длительное течение и выраженные рентгенологические признаки.

Особую сложность представляет дифференциальная диагностика между ТТН и РДС у детей, рожденных на сроке 33-35 недель гестации. В этом возрасте клинические проявления обоих заболеваний могут быть схожими, что затрудняет постановку точного диагноза. Однако для РДС характерна специфическая рентгенологическая картина, которая включает диффузное снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», а также наличие воздушных бронхограмм [85, 125]. Характерная рентгенологическая картина при САМ включает неоднородные затемнения легочных полей, описываемые как «снежная буря», что связано с распространением мекония в дыхательных путях и развитием воспалительной реакции [87].

Для ВП использование рентгенографии ОГК является ключевым методом диагностики и критерием установки диагноза. Однако, рентгенологические признаки ВП не обладают высокой специфичностью и могут варьироваться в

зависимости от этиологии и тяжести воспалительного процесса. В большинстве случаев ВП характеризуется двусторонним поражением легочной ткани, которое проявляется неоднородными изменениями: участки уплотнения (инфильтрации) сочетаются с зонами повышенной воздушности (компенсаторная эмфизема); усиление легочного рисунка, обусловленное наличием сетчатых или зернистых структур, особенно в сочетании с РДС; выпот в плевральных полостях является дополнительным диагностическим признаком [85, 144, 182, 272]. Для ВП характерно двустороннее симметричное поражение лёгких, тогда как изолированное уплотнение одной доли встречается у новорожденных сравнительно редко [264, 299]. Диагностика врожденной пневмонии требует исключения других патологий, особенно если новые инфильтративные изменения появляются на рентгенограммах или сохраняются более 48 часов после рождения. В первые 72 часа жизни дифференциальная диагностика между ВП и РДС у недоношенных новорожденных может быть затруднена. Однако в пользу пневмонии могут свидетельствовать следующие рентгенологические признаки: наличие крупно- и мелкоочаговых теней на фоне усиленного сетчатого легочного рисунка; сгущение легочного рисунка в прикорневых зонах; кардиоторакальный индекс менее 0,5 к 3 суткам жизни [29]. Таким образом, хотя рентгенологические изменения при ВП неспецифичны, их сочетание с клиническими данными и динамикой состояния ребенка позволяет предположить диагноз.

Ультразвуковое исследование лёгких. УЗИ лёгких в последние годы занимает всё более значимое место в диагностике респираторных нарушений в неонатологии. Первое применение этого метода у взрослых пациентов датируется 1995 годом [180]. За прошедшие три десятилетия он стал ценным инструментом для выявления широкого спектра патологий у детей и новорождённых, включая ТТН, РДС, САМ и ВП [181, 188, 189, 192, 193, 326], а также для диагностики неотложных состояний – напряжённого пневмоторакса и плеврального выпота [191, 317]. Кроме того, метод используется для динамической оценки течения заболеваний и прогнозирования риска развития БЛД [198]. Сегодня он включён в протоколы «прикроватных» обследований, что позволяет оперативно выявлять

причины критических состояний и в режиме реального времени оценивать динамику и прогноз [307].

Долгое время предполагалось, что из-за воздушности лёгочной ткани УЗИ не имеет клинической значимости, так как воздух препятствует получению чётких изображений. Однако современный подход основан на анализе артефактов, формирующихся на границе раздела ткань-воздух. Особенности строения грудной клетки новорождённых – тонкая подкожно-жировая клетчатка, малая толщина рёбер – значительно упрощают проведение исследования.

Среди преимуществ метода выделяются его доступность, высокая диагностическая точность (в ряде случаев сопоставимая и даже превосходящая рентгенографию), возможность применения практически в любом медицинском учреждении и на аппаратах различного класса. Обследование может быть выполнено непосредственно в родильном зале, не требует перемещения пациента, проводится быстро, неинвазивно и полностью исключает лучевую нагрузку как для ребёнка, так и для персонала [115, 148, 195]. Более того, при УЗИ лёгких наблюдается высокая согласованность в интерпретации УЗ-картины между специалистами разного уровня опыта [229].

Балльная шкала LUS (англ. *Lung Ultrasound Score* – ультразвуковая шкала оценки лёгких) является одним из наиболее распространённых инструментов количественной оценки состояния лёгочной ткани у новорождённых. Методика предполагает продольное сканирование грудной клетки в трёх зонах: передней (по среднеключичной линии), боковой (по передней подмышечной линии) и задней (по задней подмышечной линии) с обеих сторон. Каждая зона оценивается по шкале от 0 до 3 баллов, что в сумме для обоих лёгких даёт максимум 18 баллов. Такой подход позволяет объективизировать степень поражения лёгких и использовать полученные значения как для первичной диагностики, так и для динамического мониторинга состояния пациента [185]. Если каждую область разделить на верхнюю и нижнюю для более детальной УЗ оценки паренхимы лёгких и плевры, будет исследовано 6 зон в каждом лёгком с максимальной суммой баллов 36 [285].

В научной работе 2021 г. была проанализирована динамика показателей по шкале LUS у новорождённых с ТТН и у детей без признаков респираторных нарушений в первые 4 ч после поступления, а также спустя 24 и 48 ч. У большинства участников обеих групп максимальные значения баллов фиксировались в первый день, после чего отмечалось их снижение. У новорождённых с ТТН показатели LUS были выше в течение первых двух суток и значительно уменьшались к концу второго дня. Дополнительно установлена умеренная положительная корреляция между баллами по шкале LUS и выраженностью ДН [261].

Для ТТН характерны следующие УЗ признаки: утолщение или нечеткость плевральной линии; частичное или полное исчезновение А-линий и появление трех и более В-линий [102, 186, 196]. Наиболее же специфичным УЗ паттерном ТТН является наличие «двойной точки легкого» (ДТЛ) – УЗ феномен с визуализацией в одном межреберном промежутке двух зон с разной эхоструктурой, что связано с неоднородностью патологических изменений в пределах одной акустической зоны [103].

Рядом авторов была произведена оценка диагностической ценности признака «двойная точка лёгкого» (ДТЛ) при ТТН [102, 186, 196]. Согласно метаанализу 2021 г, совокупная чувствительность и специфичность ДТЛ для диагностики ТТН составили 67% (63-71%) и 97% (95-98%) соответственно [103]. В крупном исследовании, включившем 412 здоровых новорождённых, 228 случаев ТТН, 358 случаев РДС, 215 случаев ВП и 85 случаев САМ, установлено, что основным УЗ-признаком ТТН является отёк лёгких. В-линии («белое лёгкое») регистрировались только при тяжёлых формах ДН, тогда как более типичными находками при ТТН были лёгочный интерстициальный синдром и ДТЛ. Консолидации с воздушными бронхограммами у пациентов с ТТН не выявлялись. Чувствительность и специфичность В-линий для диагностики ТТН составили 33,8% и 91,3% соответственно [186]. В другой работе у 20% детей с ТТН определялся плевральный выпот, тогда как основным признаком РДС являлись консолидации с

воздушными бронхограммами. При этом чувствительность и специфичность ДТЛ для ТТН достигали 76,7% и 100% соответственно [102].

В проспективном исследовании с участием 100 новорождённых (ГВ \geq 28 недель) с респираторными нарушениями диагностическая значимость УЗИ лёгких сравнивалась с рентгенографией. Обследование проводилось при поступлении в ОРИТН и на 7-е сутки жизни. Чувствительность и специфичность УЗИ для выявления РДС, ВП, САМ, пневмоторакса и ателектаза составили 94,7%/100%, 97,5%/95%, 92,3%/100%, 90,9%/98,9% и 100%/97,8% соответственно. Диагностическая ценность УЗИ и рентгенографии как в первые сутки, так и на 7-е сутки была сопоставимой ($p > 0,05$) [197].

Для ВП характерны специфические УЗ-паттерны – консолидации, динамические воздушные бронхограммы, В-линии и плевральный выпот [181, 193, 280, 322]. По данным метаанализа 2015 г., УЗИ лёгких превосходит рентгенографию ОГК по диагностической точности при пневмонии у детей: чувствительность – 96% (95% ДИ: 94-97%), специфичность – 93% (95% ДИ: 90-96%) [194]. Однако из 1475 включённых исследований, лишь два касались новорождённых пациентов.

С точки зрения понимания патогенеза и оптимизации терапии респираторных нарушений, важной является характеристика влияния положения тела на изменение вентиляционно-перфузионных соотношений в лёгких ребёнка. Одним из немногих исследований, специально оценивающих влияние положения тела, является работа 2021 г., где у 64 новорождённых с дыхательными нарушениями (в том числе с ТТН) проводилось последовательное УЗИ в положениях лёжа на спине и на животе. Авторы отметили, что при смене положения баллы по УЗИ временно увеличивались, особенно в заднебазальных зонах, что, вероятно, отражает гравитационное перераспределение жидкости, однако уже через час после смены положения различия нивелировались [260]. Известна работа, демонстрирующая изменение УЗ картины в лёгких у детей с САМ, которое авторы связывают с перераспределением мекония в лёгких детей [190]. Также можно отметить исследование, проведённое на кроликах,

демонстрирующее изменение УЗ паттерна В-линии при введении в лёгкие воды [321]. На сегодняшний день единичные публикации (в частности, Louis D et al. [260]) целенаправленно анализируют этот фактор. Большинство других работ либо не упоминают положение тела, либо косвенно допускают его значимость без системного анализа. Это создаёт необходимость для дальнейших исследований, направленных на стандартизацию протоколов УЗИ с учётом гравитационных эффектов и временных изменений УЗ структуры лёгочной ткани при ТТН и других патологиях. Таким образом, влияние положения тела на УЗ-картину при респираторных нарушениях у новорождённых является актуальным направлением научного поиска.

Важно учитывать, что УЗИ лёгких, несмотря на свою высокую информативность, имеет определённые ограничения. К ним относятся анатомические особенности грудной клетки новорождённых, из-за которых визуализации доступна не более чем 70% плевральной поверхности, отсутствие строго специфичных признаков (например, схожая УЗ-картина при ателектазах и пневмонии), а также влияние артефактов, возникающих в процессе сканирования [286]. Тем не менее, накопленный опыт применения метода и ежегодные публикации подтверждают диагностическую и прогностическую ценность УЗИ лёгких в неонатологии. В ряде клиник этот метод уже полностью заменил рентгенографию ОГК для диагностики и дифференциальной диагностики респираторных заболеваний у новорождённых, что позволяет снизить лучевую нагрузку и проводить повторные исследования без риска для пациента [187].

Близкая к инфракрасной спектроскопия. Важной особенностью тканей человека и животных, которая делает возможным использование технологии NIRS в медицине, является их относительная прозрачность для света в БИК диапазоне (спектр 650-1000 нм). Это свойство, а также тот факт, что рассеяние БИК света происходит примерно в 100 раз чаще, чем его поглощение тканями, позволяет ему проникать на значительную глубину. БИК-свет, если не рассеивается в тканях, поглощается пигментированными соединениями, известными как хромофоры. Одним из ключевых хромофоров является гемоглобин. Наибольшая

чувствительность к изменениям гемодинамики наблюдается в сосудах микроциркуляторной сети диаметром менее 1 мм. В таких сосудах преобладает отражение БИК-света над его поглощением, в более крупных сосудах он практически полностью поглощается. Проникая в ткани, свет взаимодействует с гемоглобином четырьмя основными способами: поглощением, отражением, рассеиванием и пропусканием. Из этих оптических факторов только поглощение является переменным параметром, который изменяется в зависимости от степени насыщения гемоглобина кислородом [100, 131]. В настоящее время метод NIRS активно изучается для оценки его прогностической и диагностической значимости при обследовании различных органов и тканей у детей, прежде всего при патологиях ЦНС [79, 80, 226, 324]. Однако применение этой технологии для анализа функциональных характеристик лёгочной ткани у новорождённых остаётся крайне ограниченным и представлено лишь отдельными исследованиями, что делает данное направление перспективным для дальнейшей научной работы.

В публикации 2024 г. оценена регионарная сатурация кислорода в апикальных ($raSO_2$) и базальных ($rbSO_2$) отделах правого лёгкого у новорождённых с ДН и без респираторных нарушений в первые 15 минут жизни. У здоровых детей $raSO_2$ была выше $rbSO_2$ до 10-й минуты жизни. Также была выявлена положительная корреляция между регионарной сатурацией и SpO_2 [268].

В исследовании 2020 г. применялась NIRS для оценки rSO_2 легких у 26 недоношенных детей (ГВ < 32 недель). Результаты показали положительную корреляцию легочной rSO_2 с артериальным парциальным давлением кислорода (PaO_2) ($r=0,544$, $p=0,004$) и артериальной сатурацией (SaO_2) ($r=0,515$, $p=0,007$), но не с SpO_2 ($p=0,098$). SpO_2 коррелировал с PaO_2 ($r=0,402$, $p=0,042$) и SaO_2 ($r=0,625$, $p=0,001$). NIRS продемонстрировала способность прогнозировать гипоксемию (AUC 84,3%; индекс Юдена=0,654) при rSO_2 62,39% (чувствительность 88,9%, специфичность 23,5%, $p=0,005$) и гипероксемию (AUC 77,5%; индекс Юдена = 0,65) при rSO_2 61,99% (чувствительность 100%, специфичность 35%, $p=0,045$). SpO_2 прогнозировал гипоксемию (AUC 78,4%, $p=0,019$), но не гипероксемию (AUC 70%, $p=0,144$) [300].

Исследование 2024 г. с включением 40 недоношенных детей с ГВ ≤ 30 недель, находящихся в группе риска по развитию БЛД и выполнением непрерывного обследования в течение 2-х ч с использованием NIRS на 28 ± 7 сут жизни и 36 ± 7 постконцептуального возраста (ПКВ), показало, что уровень rSO_2 был практически одинаковым при первой и второй записях NIRS ($71,8 \pm 7,2\%$ против $71,4 \pm 4,2\%$) в общей выборке. Однако у детей с лёгкой формой БЛД этот показатель был выше по сравнению с детьми, имеющими умеренную или тяжёлую форму заболевания, как при первой ($73,3 \pm 3,1\%$ против $71,2 \pm 3,2\%$, $p=0,042$), так и при второй записи NIRS ($72,3 \pm 2,8\%$ против $70,5 \pm 2,8\%$, $p=0,049$). Пороговое значение rSO_2 $71,6\%$ при первой записи ассоциировалось с риском развития умеренной или тяжёлой формы БЛД с чувствительностью 66% и специфичностью 60% . Линейный регрессионный анализ выявил значительную положительную связь между rSO_2 и соотношением SpO_2 / FiO_2 ($p=0,013$) [209]. Исследование 2022 г. у 20 недоношенных младенцев с РДС, с проведением неинвазивной респираторной терапии показало, что среднее значение rSO_2 составило $80,1 \pm 6,2\%$, без значительных различий между правым и левым гемитораксом ($80,2 \pm 6,7\%$ против $80,0 \pm 5,7\%$; $p=0,869$). Средние значения общей, правой и левой rSO_2 не изменились существенно в течение 24-часового периода обследования. Линейный регрессионный анализ показал значительную положительную связь между общим rSO_2 и соотношением SpO_2 / FiO_2 ($p<0,001$), а также альвеолярно-артериальное парциальное давление O_2 ($p=0,040$). Также была обнаружена отрицательная связь между общим rSO_2 и индексом оксигенации ($r = -0,309$; $p=0,022$) [210].

В проспективном исследовании 2023 г. была оценена диагностическая точность метода NIRS для дифференциальной диагностики ТТН ($n=26$) и ВП ($n=16$). Установлено, что уровень rSO_2 был статистически значимо выше у пациентов с ТТН по сравнению с группой ВП как в области верхушек лёгких ($75,3 \pm 8,7$ против $69 \pm 5,4$; $p=0,018$), так и в проекции боковых поверхностей ($77,8 \pm 6$ против $72,7 \pm 6,2$; $p=0,016$) уже в первый час после госпитализации. Различия между группами сохранялись и в динамике – как в первые 24 ч, так и в последующие 24 ч наблюдения ($p=0,001$ для обеих зон).

Пороговое значение rSO_2 для верхушек лёгких, ассоциированное с диагнозом ТТН, составило $> 72 \%$, при чувствительности $78,6 \%$ и специфичности $69,2 \%$ [247]. Имеющиеся результаты подчеркивают потенциал NIRS как инструмента для дифференциальной диагностики и мониторинга состояния пациентов с дыхательными нарушениями, который объективно отражает изменения оксигенации в легочной ткани.

Подводя итоги обзора возможностей использования инструментальных методов диагностики ДН, можно сделать вывод, что рентгенография ОГК остается наиболее рекомендуемым методом, однако ее использование ограничено в родильном зале из-за технических сложностей, а интерпретация результатов требует высокой квалификации, особенно при слабо выраженных рентгенологических признаках. Также к ограничению метода относится схожесть рентгенологической картины в острой фазе заболеваний, характерной для РДС, ТТН и ВП. Тем временем, УЗИ легких становится все более популярно благодаря своей доступности, неинвазивности и высокой диагностической точности, позволяя выявлять большинство респираторных патологий и динамически оценивать состояние легких. NIRS, хотя и менее изучена в контексте легочных заболеваний, демонстрирует потенциал для оценки rSO_2 и дифференциальной диагностики ДН у новорождённых. Исследования показывают, что NIRS может быть полезна для прогнозирования гипоксемии и гипероксемии, а также для мониторинга состояния недоношенных детей с риском развития БЛД. Важно отметить, что на данный момент отсутствует информация о значениях показателей rSO_2 лёгких по данным NIRS диагностики у здоровых новорождённых в первые часы и сутки жизни.

Лабораторные методы исследования.

Для дифференциальной диагностики респираторных патологий у новорождённых широко применяются лабораторные методы, однако каждый из них имеет свои ограничения. Одним из ведущих инструментов является общий клинический анализ крови (ОАК), включающий подсчёт уровня лейкоцитов,

лимфоцитов, нейтрофилов, расчёт нейтрофильного индекса, а также оценку тромбоцитарного звена. Диагностическими признаками инфекционного процесса в первые сутки жизни считаются: лейкопения $< 5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз $> 30 \times 10^9/\text{л}$ [51, 168, 320], абсолютный нейтрофилёз или нейтропения, нейтрофильный индекс $> 20 \%$ [135, 242], а также тромбоцитопения в первые 3 суток – $< 123 \times 10^9/\text{л}$ для детей с ГВ ≥ 33 недель и $< 104 \times 10^9/\text{л}$ для детей с ГВ ≤ 32 недель [253].

С-реактивный белок (СРБ) является распространённым маркером неонатальной инфекции, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью. Однако его диагностическая ценность ограничена в первые часы жизни, так как до 6-12 часов наблюдается физиологически повышенный уровень СРБ. Пороговым значением принят показатель > 10 мг/л, при этом два последовательных отрицательных результата с высокой вероятностью исключают инфекцию [62, 240, 262, 305].

Прокальцитонин (ПКТ) также используется для дифференциальной диагностики инфекционного процесса, однако оптимальный диагностический интервал ещё более поздний, чем для СРБ. Значимыми считаются уровни > 2 нг/мл на 48-72 ч жизни и $> 0,5$ нг/мл после 72 часов [146, 259, 284, 292]. По последним данным, в том числе, клинических рекомендациях по ВП 2025 г. показатель ПКТ для диагностики заболевания имеет более высокие значения – 2,5 и 2 нг/мл соответственно [10].

Микробиологическое исследование крови, а при проведении инвазивной ИВЛ – содержимого эндотрахеальной трубки, позволяет определить этиологически значимого возбудителя бактериальной инфекции. Забор биологического материала необходимо проводить до начала антибактериальной терапии (АБТ). Однако даже с использованием самых современных микробиологических диагностических методов первичный результат обследования может быть получен только через 24 часа и через 6 ч при использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения бактерий [35, 53, 325].

В совокупности данные лабораторные методы – ОАК, определение концентраций СРБ и ПКТ, а также микробиологическая идентификация

возбудителей – играют значимую роль в верификации природы респираторных нарушений и инфекционных заболеваний у новорождённых. Тем не менее, их диагностическая ценность ограничивается как временными интервалами, необходимыми для получения достоверных результатов, так и недостаточной специфичностью отдельных показателей. Например, диагностическая значимость СРБ и ПКТ становится информативной только через несколько часов или даже суток после рождения, что может задержать постановку диагноза. Микробиологические методы, включая ПЦР, хотя и обладают высокой точностью, также требуют времени для получения результатов. Таким образом, несмотря на высокую диагностическую ценность, лабораторные методы должны использоваться в комплексе с клиническими данными и инструментальными исследованиями для своевременной и точной диагностики инфекционных процессов у новорожденных.

Анализ данных литературы показал, что дифференциальная диагностика наиболее частых респираторных заболеваний у новорождённых, таких как ТТН и ВП, остаётся одной из наиболее сложных задач неонатологии. Несмотря на схожесть клинических проявлений в раннем неонатальном периоде, патогенетические механизмы этих состояний принципиально различны. Следовательно, основой для корректной дифференциальной диагностики должно быть глубокое понимание патогенеза каждого из заболеваний и поиск специфических маркеров, отражающих характер патологического процесса. Перспективным направлением является выявление клинических и инструментальных признаков, позволяющих с высокой точностью разграничивать ТТН и ВП. К таким инструментальным методам могут относиться рентгенография, УЗИ лёгких, а также неинвазивные технологии мониторинга, включая NIRS лёгких. Кроме того, важной задачей остаётся оценка диагностической информативности классических лабораторных исследований и их возможная роль в алгоритмах ранней дифференциальной диагностики.

Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение патофизиологических различий между ТТН и ВП, определение

наиболее значимых клинико-инструментальных и лабораторных критериев, что позволит повысить точность диагностики и обоснованность выбора лечебной тактики в раннем неонатальном периоде.

1.3 Неинвазивная респираторная терапия дыхательных нарушений у новорождённых

Лечение респираторных патологий у новорождённых включает этиотропную (АБТ в отношении инфекции), патогенетическую и симптоматическую терапию. К патогенетической терапии ДН относится респираторная терапия и в первую очередь неинвазивные методы, в основе которых лежит создание постоянного положительного давления в дыхательных путях.

CPAP-терапия широко используется у новорожденных, для поддержки дыхательной функции и предотвращения осложнений, связанных с незрелостью легких. Ее физиологическое действие основано на нескольких ключевых механизмах. CPAP создает постоянное положительное давление в дыхательных путях, что помогает поддерживать альвеолы открытыми даже в конце выдоха. Это предотвращает их спадение (ателектазы) и улучшает газообмен, особенно у недоношенных детей с дефицитом сурфактанта. За счет стабилизации альвеол CPAP увеличивает ФОЕ легких, способствует более эффективному насыщению крови кислородом, уменьшает сопротивление дыхательных путей и облегчает работу дыхательных мышц. Использование CPAP позволяет избежать необходимости интубации и ИВЛ, что снижает риск баротравмы и вентилятор-ассоциированного повреждения легких, способствует снижению легочного сосудистого сопротивления, улучшает перфузию легких и предотвращает развитие ПЛГ. Поскольку CPAP является неинвазивным методом, он минимизирует риск инфекций, связанных с интубацией и ИВЛ. Применение CPAP позволяет быстро стабилизировать дыхательную функцию у новорожденных с респираторными нарушениями, а раннее начало терапии снижает потребность в инвазивной респираторной поддержке и улучшает исходы [16, 122, 126, 161, 169, 267].

CPAP-терапия представлена множеством технических решений, позволяющих индивидуализировать лечение в зависимости от состояния ребёнка. Вариации касаются лицевых интерфейсов (моно- и биназальные канюли различной длины и конструкции, назальные маски и др.), способов генерации давления (пузырьковый CPAP, генераторы постоянного или переменного потока), а также подбираемых параметров респираторной поддержки [16, 66, 122, 128, 158, 219, 256]. Применение метода исследована, как оптимальная стартовая терапия при таких состояниях, как ТТН, ВП, РДС и др., сопровождающихся умеренной ДН при сохранённом сознании, самостоятельном дыхании и отсутствии брадикардии [93, 122, 125, 153].

Национальное руководство по неонатологии (2023 г.) указывает, что мониторинг ДН по шкалам Сильверман и Доунс целесообразен для оценки динамики состояния, а старт респираторной поддержки обоснован при балле ≥ 4 [19]. При этом чётких алгоритмов по настройке режимов, длительности и критериям прекращения терапии в документе нет. В методическом письме Минздрава РФ (2020 г.) CPAP рекомендован детям с ГВ свыше 32 недель при развитии ДН, однако, как и в руководстве, конкретные параметры и критерии эффективности не регламентированы [33].

Особое значение имеет использование CPAP уже в родильном зале. Раннее проведение терапии показало преимущество перед подачей O_2 свободным потоком – метод позволяет быстрее купировать тахипноэ, уменьшить сроки госпитализации и снизить стоимость лечения, не увеличивая риск пневмоторакса или перевода на ИВЛ [93, 245]. В условиях родзала чаще всего применяют лицевую маску в сочетании с Т-системой.

Разновидностью метода является двухуровневый CPAP (Bi-level, BiPhasic CPAP), обеспечивающий чередование двух уровней давления, что повышает эффективность терапии и улучшает элиминацию CO_2 . Он показал преимущество перед одноуровневым режимом при лечении ТТН, РДС, ВП и бронхоолита, снижая риск неудачи неинвазивной поддержки и частоту апноэ у недоношенных [28, 88, 214]. В исследовании, включившем 151 новорождённых с ТТН ≥ 34 недель гестации

двухуровневый режим обеспечил меньшую частоту интубации ($p=0,032$) и более выраженное снижение $p\text{CO}_2$ на 12-м и 24-м часах терапии ($p=0,017$ и $p=0,028$) [88].

Альтернативой может быть использование высокопоточных назальных канюль (англ. High-Flow Nasal Cannula, HFNC) – подача подогретой увлажнённой газовой смеси через носовые канюли со скоростью свыше 2 л/мин. Преимущества перед CPAP у недоношенных после экстубации отмечены лишь в меньшей травматичности носа и снижении частоты пневмотораксов [149], однако имеющиеся исследования применения при бронхолите и других респираторных патологиях у детей старше 4 недель не показали преимуществ этого метода [150, 151]. Существенное отличие HFNC в том, что давление в дыхательных путях не фиксировано и зависит от потока, тогда как при CPAP оно стабильно. При ТТН CPAP снижал потребность в O_2 (IRR 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96) и на 32% сокращал время кислородотерапии (IRR 0,68; 95% ДИ 0,38-1,22) [114].

Метод назальной прерывистой (перемежающейся) вентиляции с положительным давлением (англ. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, NIPPV) предусматривает вспомогательную или принудительную вентиляцию с синхронизацией или без неё [74, 216]. У недоношенных данная терапия снижает риск интубации и ИВЛ [109, 223], но при ТТН статистически значимых отличий по длительности поддержки, кислородотерапии, течению болезни и срокам госпитализации по сравнению с CPAP не выявлено [222]. Выбор интерфейса также может влиять на частоту осложнений: при использовании канюль в NIPPV травма носа регистрировалась чаще, чем при масках ($p=0,004$) [158].

К новейшим подходам относится назальная высокочастотная вентиляция (англ. Nasal High-Frequency Ventilation, NHFV) – подача колебательных волн давления через назальные интерфейсы [97]. У недоношенных с РДС метод способствует лучшей элиминации CO_2 и снижает риск интубации [218, 236, 237]. Назальная высокочастотная перкуссионная неинвазивная вентиляция (англ. Nasal High-Frequency Percussive Ventilation, NHFPV) при ТТН показала двукратное сокращение продолжительности симптомов и времени достижения $\text{SpO}_2 > 90\%$ по сравнению с CPAP ($p<0,001$) [217].

Низкопоточные канюли (НПК) остаются методом, создающим более низкое положительное давление в дыхательных путях по сравнению с СРАР, и чаще применяются на этапах отлучения от респираторной поддержки или при длительной O₂-терапии [104, 157, 183]. Независимо от модификации метода, проблемой остаются утечки воздуха и снижение давления в ротоглотке относительно заданных параметров, что обусловлено самой природой неинвазивных технологий [201].

Таким образом, СРАР-терапия, в том числе в родильном зале является важным инструментом для ранней стабилизации дыхательной функции у новорожденных с различными причинами ДН, снижая потребность в инвазивных методах респираторной поддержки и улучшая исходы. Однако для оптимизации ее применения необходимы более четкие методические рекомендации, включающие критерии начала, продолжительности и оценки эффективности терапии.

1.4 Локальные осложнения неинвазивной респираторной терапии и технологии их профилактики

Несмотря на очевидные клинические преимущества, неинвазивная респираторная терапия, как и любые другие медицинские вмешательства, не лишена риска осложнений, прежде всего связанных с повреждением мягких тканей. Среди наиболее частых нежелательных явлений отмечаются эритема и экхимозы на лице, отёк в периорбитальной области, некротические изменения в зоне колумеллы и носовой перегородки, вестибулярный стеноз, а также отдалённые последствия – деформация носа и перегородки. Повреждение кожных покровов не только доставляет новорождённому выраженный дискомфорт и болевые ощущения, но и создаёт входные ворота для инфекций, повышая риск развития сепсиса. Болевой синдром и беспокойство ребёнка могут провоцировать кратковременные эпизоды резкого повышения артериального и внутричерепного давления, что, в свою очередь, способно способствовать возникновению ВЖК и неблагоприятно сказываться на дальнейшем нейropsychическом развитии [76, 163, 220].

Ключевую роль в возникновении повреждений играют анатомо-физиологические особенности новорождённых, особенно недоношенных. У детей с ЭНМТ кожа в носовой области отличается повышенной уязвимостью из-за своей тонкости и чувствительности. Толщина эпидермиса у них на 40-60 % меньше, чем у взрослых. Роговой слой выражен слабо, а его связь с дермой ослаблена, что повышает риск травмирования при трении, нарушений микроциркуляции и развития некроза [235].

Частота повреждений носа у новорождённых колеблется в пределах 20-60 %, а в отдельных неонатальных отделениях может достигать 90 %. Такой разброс показателей связан с различиями в ГВ детей, участвующих в исследованиях, а также с отсутствием универсальной классификации данных повреждений. Наибольшему риску подвергаются недоношенные новорождённые: у детей с массой менее 1000 г вероятность повреждений на 74 % выше, чем у младенцев весом от 1000 г и более [47, 59, 119, 224, 335].

На сегодняшний день общепринятой классификации повреждений мягких тканей носа нет. В большинстве публикаций к первой степени относят сухость кожи или гиперемию, а к наиболее тяжёлой – некроз. Начальные изменения могут появиться уже через 48-72 часа от начала СРАР-терапии, а иногда – спустя всего 18 часов [163, 224, 246, 273].

Наряду с морфофункциональными особенностями кожи, формирование травматических повреждений носа определяется и внешними факторами. К ним относят физико-химические характеристики материалов, из которых изготавливаются интерфейсы для респираторной поддержки (маски, канюли), степень увлажнения газовой смеси, а также уровень профессиональной подготовки персонала и качество реализации протоколов ухода [249]. Патогенетической основой таких повреждений является сочетанное воздействие компрессионной нагрузки и механического трения, вызывающих локальные расстройства микроциркуляции с последующей ишемией и повреждением тканей [235].

Важным этиологическим компонентом является неправильный подбор размера канюль. При избыточном диаметре они растягивают носовые ходы,

усиливают давление на их внутренние стенки и крылья носа; напротив, слишком малые канюли свободно смещаются в полости носа, вызывая интенсивное трение и повреждая кожу и слизистую преддверия [290]. К числу отсроченных осложнений неинвазивной респираторной поддержки относят структурные деформации крыльев носа и перегородки. Подобные повреждения способны обуславливать длительные последствия, включая формирование выраженных косметических дефектов, психологического дискомфорта у ребёнка в более старшем возрасте и необходимость хирургической коррекции [288]. С учётом анатомо-физиологических особенностей новорождённых, в том числе характерного для них продолжительного периода неэффективного дыхания через рот (от двух недель до шести месяцев в отдельных случаях), становится очевидным, что любое нарушение проходимости носовых ходов может представлять значимую угрозу для здоровья и жизни ребёнка.

В соответствии с международными клиническими рекомендациями оценка риска повреждений кожных покровов у новорождённых является обязательным элементом комплексного ухода [233, 273, 334]. Для этого используются специализированные шкалы, такие как Glamorgan, Braden-Q и NSRAS (англ. Neonatal Skin Risk Assessment Scale – шкала оценки риска поражений кожи у новорождённых). Они позволяют комплексно учитывать гестационный возраст, двигательную активность, уровень увлажнённости кожи, вид и параметры респираторной поддержки, текущее состояние кожных покровов, частоту и локализацию инвазивных процедур (включая забор крови), а также способ вскармливания. В клинической практике применяются различные методики оценки состояния кожи в области носа, в том числе детальное описание отдельных анатомических зон: кончик носа, перегородка, ноздри, форма носа, переносица и участок верхней губы [263, 319, 327].

Одним из ключевых элементов профилактики повреждений кожи в области носа при выполнении СРАР-терапии является оптимальный выбор назального интерфейса. В настоящее время большинство производителей предлагают маски и канюли, изготовленные из мягких термолабильных материалов – медицинского

силикона либо латекса. Согласно опубликованным данным, применение носовых масок ассоциируется с более низкой частотой травм носа по сравнению с биназальными канюлями (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,55-0,74) [266]. Ряд авторов рекомендует периодическую смену типа интерфейса в течение суток с целью перераспределения точек давления и снижения риска локального повреждения кожи. Тем не менее, оптимальная частота таких замен остаётся предметом дискуссий: в разных источниках указаны интервалы от 2-4 до 8 часов [47, 220, 258].

Одним из перспективных направлений профилактики повреждений кожных покровов в области носа при проведении неинвазивной респираторной поддержки является использование барьерных защитных материалов. В клинической практике применяются повязки из силикона, гидроколлоида, стерильной марли или марли, пропитанной вазелином, а также различные виды защитных плёнок, размещаемых между кожей и элементами назального интерфейса [119]. По результатам сравнительного анализа эффективности гидроколлоидных, толстых силиконовых и тонких силиконовых повязок статистически значимых различий в частоте повреждений носа выявлено не было – 36,3 %, 81,8 % и 72,7 % соответственно ($p=0,06$). При этом гидроколлоидные изделия продемонстрировали более высокую адгезию к коже по сравнению с силиконовыми. В исследовании приняли участие 40 новорождённых с ГВ $32,03 \pm 3,93$ недели и массой тела при рождении 1760 [750; 3535] г [156].

На сегодняшний день описаны различные конфигурации защитных повязок, включая Т-образные, индивидуально сформованные анатомические варианты, седловидные модели и изделия в форме «свиного носа» [24, 32, 113, 145, 294, 330]. В литературе описан способ применения назальных протективных канюль, предназначенных для профилактики повреждений передних отделов носа у новорождённых, получающих СРАР-терапию [24]. Конструктивно устройство состоит из подсоединительного корпуса с двумя рабочими трубками и съёмного защитного элемента в виде силиконовой пластины размером от 1×1 до $1 \times 1,5$ см, фиксируемой на наружной поверхности носа. В последующих работах та же группа авторов представила модификацию метода с использованием протективных

подложек под назальные канюли СРАР, выполненных из силикона, нетканого материала с перфорированным покрытием или гидроколлоида. Подложки изготавливались в двух конфигурациях – Т-образной и повторяющей форму наружного носа. Применение данного подхода в сочетании с комплексными уходовыми мероприятиями позволило снизить частоту повреждений мягких тканей и инфицирования с 90 % до 39 % [32]. Вместе с тем, метод имеет ряд ограничений: он обеспечивает защиту преимущественно преддверия носа и перегородки, не предотвращая повреждений в области переносицы, а также требует сложного и точного изготовления подложек и канюль, связанного со значительным расходом материала.

В литературе также описан подход, основанный на создании индивидуальных 3D-моделей лицевых масок и протективных подложек для СРАР-терапии [330]. Изготовление таких вставок осуществляется с применением специализированного программного обеспечения, 3D-печатных форм и силиконового литья. Готовые изделия размещаются между маской и лицом ребёнка, что позволяет в половину сократить частоту повреждений в области носа. Однако высокая стоимость материалов и оборудования, продолжительность технологического процесса и отсутствие защиты переносицы существенно ограничивают возможности широкого внедрения данной технологии в рутинную клиническую практику.

Следует подчеркнуть, что профилактика и лечение повреждений мягких тканей носа у новорождённых, связанных с использованием неинвазивных методов респираторной поддержки, не могут базироваться исключительно на разработке и применении дополнительных защитных приспособлений. Эффективная стратегия должна представлять собой комплексный подход, включающий выявление и минимизацию факторов риска, регулярную и точную оценку состояния кожных покровов, а также целенаправленное обучение медицинского персонала [3, 32, 83, 202].

Эффективность респираторной терапии и снижение количества осложнений напрямую зависят от уровня навыков специалистов в работе с аппаратами

неинвазивной респираторной поддержки [208, 221]. Учитывая специфические требования при работе с новорожденными детьми, обучение специалистов, особенно тех, кто работает первый год, на пациентах может быть небезопасным, а для обеспечения обучения можно использовать манекены, эффективность которых в обучении подтверждена и не вызывает сомнений. Однако стоит отметить, что не все медицинские учреждения имеют достаточную материально-техническую базу для организации полноценных тренингов, что ограничивает возможности обучения молодых специалистов [49, 81, 293, 304, 308, 336].

В исследовании 2024 г. были оценены зоны и степень давления на ткани назальных интерфейсов СРАР, а также влияние положения интерфейса. Для мониторинга давления был использован модифицированный датчик 1F MEMS Connect (Millar®) интегрированный в силикон. Результаты показали широкую вариацию давления от 12,3 до 377,3 мм рт. ст. Среднее давление интерфейса показало значительные различия в зависимости от области контакта: в области губного желобка – $173,9 \pm 1,3$ мм рт. ст.; в области переносицы – $67,79 \pm 28,9$ мм рт. ст.; в области лба – $79,02 \pm 36,87$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Также установлено, что уровень давления в зонах значимо зависит от методов фиксации шапочки, маски, генератора потока и положения тела [230].

Еще одно исследование было посвящено использованию коммерческого манекена для изучения специально изготовленных масок [227]. Несмотря на высокое качество данного манекена, авторы столкнулись с рядом ограничений. Для предотвращения утечек воздуха приходилось вручную заклеивать рот манекена подручными средствами, так как его конструкция не предусматривала других решений. Жесткость материала головы и отсутствие встроенных датчиков давления делали невозможной оценку компрессии тканей.

В целом, уход за ребёнком, находящимся на СРАР или неинвазивной ИВЛ, требует особого внимания к правильности подбора и фиксации оборудования, гигиене и состоянию кожи. Основные положения, используемые в настоящее время в неонатальной практике описаны в клинических рекомендациях «Ведение новорождённых с респираторным дистресс-синдромом» (2015 г.) [3]. Основная их

цель – обеспечить стабильное положительное давление в дыхательных путях, комфорт и безопасность пациента. Важно использовать канюли подходящего размера, чтобы избежать утечки воздуха и травматизации слизистой. Фиксация системы должна быть надёжной, но не вызывать давления на кожу и мягкие ткани, особенно в области носа и щёк. У детей с ЭНМТ необходимо использовать мягкие прокладки для профилактики повреждений. Во время терапии следует контролировать проходимость носовых ходов, избегая грубой санации и механического раздражения слизистой. При наличии отделяемого допускается использование изотонического раствора натрия хлорида с последующей санацией через рот. Важным элементом ухода является поддержание оптимальной температуры увлажнителя (около 37 °C) и регулярная замена расходных элементов системы. Кожа за ушами и вокруг носа должна ежедневно осматриваться и очищаться, при этом область носовых отверстий следует держать сухой. Своевременная смена канюль, увлажнителя и контуров позволяет снизить риск инфекционных и воспалительных осложнений, обеспечивая эффективность и безопасность респираторной поддержки.

Таким образом, несмотря на преимущества неинвазивной респираторной терапии, она может привести к повреждению мягких тканей, особенно у недоношенных новорожденных. Осложнения развиваются от гиперемии и экхимозов до некроза и деформации ношения. Высокий риск повреждений связан с анатомическими особенностями кожи, изгибами и трением назальных интерфейсов. Профилактика включает в себя мониторинг состояния кожи, тщательный уход за новорождёнными, выбор анатомически адаптированных интерфейсов, регулярную их смену, а также использование защитных гидроколлоидных повязок. Обучение медицинского персонала играет ключевую роль в повышении качества медицинской помощи и снижении травматизма и требует разработки симуляционных манекенов, адаптированных для описанных мероприятий. Совокупность имеющихся данных определяет актуальность дальнейших работ, направленных на разработку и совершенствование методов профилактики и лечения повреждений, возникающих в результате неинвазивной

респираторной терапии. Целью таких исследований является не только повышение качества и безопасности медицинской помощи, но и улучшение долгосрочного прогноза, включая качество жизни новорождённых и детей раннего возраста.

Подводя итог проведённому литературному обзору, можно сделать выводы, что респираторные нарушения у новорождённых, являются актуальной проблемой неонатологии, особенно в первые часы и дни жизни. Эти состояния характеризуются мультифакторной этиологией и патогенезом, включающим нарушения постнатальной адаптации дыхательной системы, незрелость лёгочной ткани, дефицит или дисфункцию сурфактанта и воспалительные процессы. Клинические проявления наиболее частых нозологий поздних недоношенных и доношенных новорождённых – ТТН и ВП не обладают специфичностью, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику, и требует разработки чётких диагностических подходов, включающих клинические шкалы, лабораторные и инструментальные методы.

Из инструментальных методов визуализации наиболее распространённой остаётся рентгенография ОГК, однако её возможности ограничены в родильном зале и требуют высокой квалификации для интерпретации. УЗИ лёгких получает всё большее признание благодаря своей доступности, безопасности и высокой диагностической точности. Метод NIRS, хотя и требует дальнейшего изучения, демонстрирует потенциал для мониторинга тканевой оксигенации и может служить дополнительным инструментом при оценке тяжести респираторных нарушений.

Лабораторные методы, такие как ОАК, СРБ, ПКТ и микробиологические исследования, применяются для дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных причин дыхательных расстройств. Однако их диагностическая значимость проявляется только спустя определённое время после рождения, что снижает оперативность принятия решений в критические важные первые часы жизни.

В целом, в основе дифференциальной диагностики и терапии ТТН и ВП должен лежать патогенетический подход, опирающийся на глубокое понимание

механизмов развития этих состояний. Несмотря на сходные клинические проявления, ТТН и ВП имеют различную природу: при ТТН ведущим звеном является задержка фетальной жидкости в лёгких и нарушение перехода дыхания на воздушный тип, тогда как при ВП основную роль играет воспалительный процесс с инфильтрацией, отёком и повреждением альвеоло-капиллярной мембраны. Поэтому для построения обоснованных диагностических и лечебных стратегий требуется не только анализ клинических проявлений, но и углублённое изучение патофизиологических механизмов заболеваний. Такой подход позволит выявить специфические маркеры, отражающие характер и направленность патологического процесса. Поиск и верификация клинических, инструментальных и лабораторных признаков-маркеров, характерных именно для ТТН или ВП, являются ключевым направлением современной неонатологии.

Особое значение имеет интеграция данных различных методов – от традиционных лабораторных исследований до современных неинвазивных технологий визуализации и мониторинга, включая УЗИ лёгких, рентгенографию, а также оценку регионарной оксигенации с помощью NIRS. Комплексное использование этих инструментов способствует более точному пониманию патогенеза и динамики респираторных нарушений у новорождённых, что, в свою очередь, позволяет совершенствовать подходы к терапии и снижать риск необоснованного применения антибактериальных препаратов или инвазивной вентиляции.

В лечении особое внимание уделяется ранней неинвазивной респираторной поддержке, в частности СРАР-терапии, которая снижает необходимость в интубации и инвазивной вентиляции лёгких. При этом необходимо учитывать возможные осложнения, включая травматические поражения кожи и мягких тканей лица, что требует профилактических мер, грамотного ухода и повышения компетентности медицинского персонала.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), ректор – д.м.н. профессор Ю.А. Семенов, в соответствии с планом научных исследований (регистрационный номер: АААА-А16-116022510210-7). Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО «ЕКПЦ»), главный врач – к.м.н. О.Л. Ксенофонтова. Разработка и производство симуляционной модели головы новорождённого осуществлялись на базе научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а её тестирование и образовательные мероприятия на базе ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Данная диссертационная работа обобщает результаты исследований в период с 2020 по 2025 гг., выполненных на указанном массиве новорождённых детей ($n=1593$).

2.1 Материалы исследования

Исследования диссертационной работы разделены на три этапа:

1. этап «клиническое и патогенетическое обоснование ранней дифференциальной диагностики респираторных нарушений» – проспективное одноцентровое когортное исследование с применением сплошной выборки и включением 280 пациентов;
2. этап «критерии эффективности стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале (далее протокол СРАР)» – проспективно-ретроспективное когортное одноцентровое сравнительное исследование с применением сплошной выборки и включением 819 пациентов;

3. этап «лечение и профилактика локальных осложнений неинвазивной респираторной терапии» – проспективно-ретроспективное когортное одноцентровое сравнительное исследование с применением сплошной выборки и включением 614 пациентов, из них 120 пациентов из этапа 2 и 494 уникальных пациента.

Этап 1 «клиническое и патогенетическое обоснование ранней дифференциальной диагностики респираторных нарушений»

Ранняя дифференциальная диагностика ТТН и ВП у детей $\geq 35^0$ недель гестации

С целью определения перинатальных факторов риска, клинических, инструментальных и лабораторных признаков, а также выявления диагностической точности методов ранней инструментальной диагностики двух наиболее распространённых заболеваний с манифестацией в первые часы после рождения – ТТН и ВП у детей с ГВ $\geq 35^0$ недель, выполнено исследование совместного применения УЗИ и NIRS лёгких, и оценке референсных показателей rSO_2 лёгочной ткани методом NIRS лёгких у здоровых новорождённых без ДН.

Дизайн: проспективное одноцентровое когортное исследование с применением сплошной выборки. Сбор клинических данных продолжался до момента выписки всех участников. Здесь и далее родителями всех детей были подписаны информированные добровольные согласия (ИДС) на диагностику и терапию в полном объёме, согласие на участие в исследовании (для проспективных исследований), а также использование информации в научных целях. Научная работа проводилась на основании положительных заключений локального этического комитета (ЛЭК) ГБУЗ СО «ЕКПЦ»: № 5 от 22.05.2023 г. – для группы с ТТН и ВП, и № 13 от 15.04.2025 г. – для группы новорождённых без ДН.

Критерии соответствия

Критерии включения:

— здесь и далее для всех исследований – рождение детей в акушерском стационаре №1 (АС №1) ГБУЗ СО «ЕКПЦ»;

- новорождённые с ГВ $\geq 35^0$ недель гестации;
- развитие ДН с оценкой по шкале Доунс или Сильверман ≥ 3 баллов и потребностью СРАР-терапии или ИВЛ в первые 4 ч жизни (для исследования ТТН и ВП);
- новорождённые без ДН в первые сутки жизни – от 2 до 24 ч (для исследования здоровых новорождённых).

Критерии исключения:

- другие причины ДН, кроме ТТН и ВП (для исследования ТТН и ВП);
- позднее или не проведение УЗИ и/или NIRS лёгких по протоколу исследования;
- здесь и далее для всех проспективных исследований – любое условие, которое, по мнению исследователя, может подвергать ребенка неоправданному риску;
- здесь и далее для всех проспективных исследований – отказ законного представителя от участия в исследовании.

Критериям включения соответствовали 204 ребёнка. Исключены 4 пациента по причинам: асфиксия тяжёлой степени при рождении – 2 пациента, ВПС – коарктация аорты и один ребёнок с врождённой анемией, вследствие отслойки плаценты. В итоге, основную выборку составили 200 детей, в которой выделены пациенты с ТТН (группа ТТН) – 142 ребёнка, состоящие из подгруппы доношенных ($n=103$) и поздних недоношенных с ТТН ($n=39$), и группа детей с ВП (группа ВП) – 58 детей, где выделены подгруппы доношенных ($n=43$) и поздних недоношенных с ВП ($n=15$). Группу контроля составили 50 здоровых детей без признаков ДН, из них подгруппа доношенных ($n=41$) и подгруппа поздних недоношенных ($n=9$). Дизайн научной работы и схема формирования основной выборки, а также групп и подгрупп исследования и контроля представлены на рисунке 2.1.

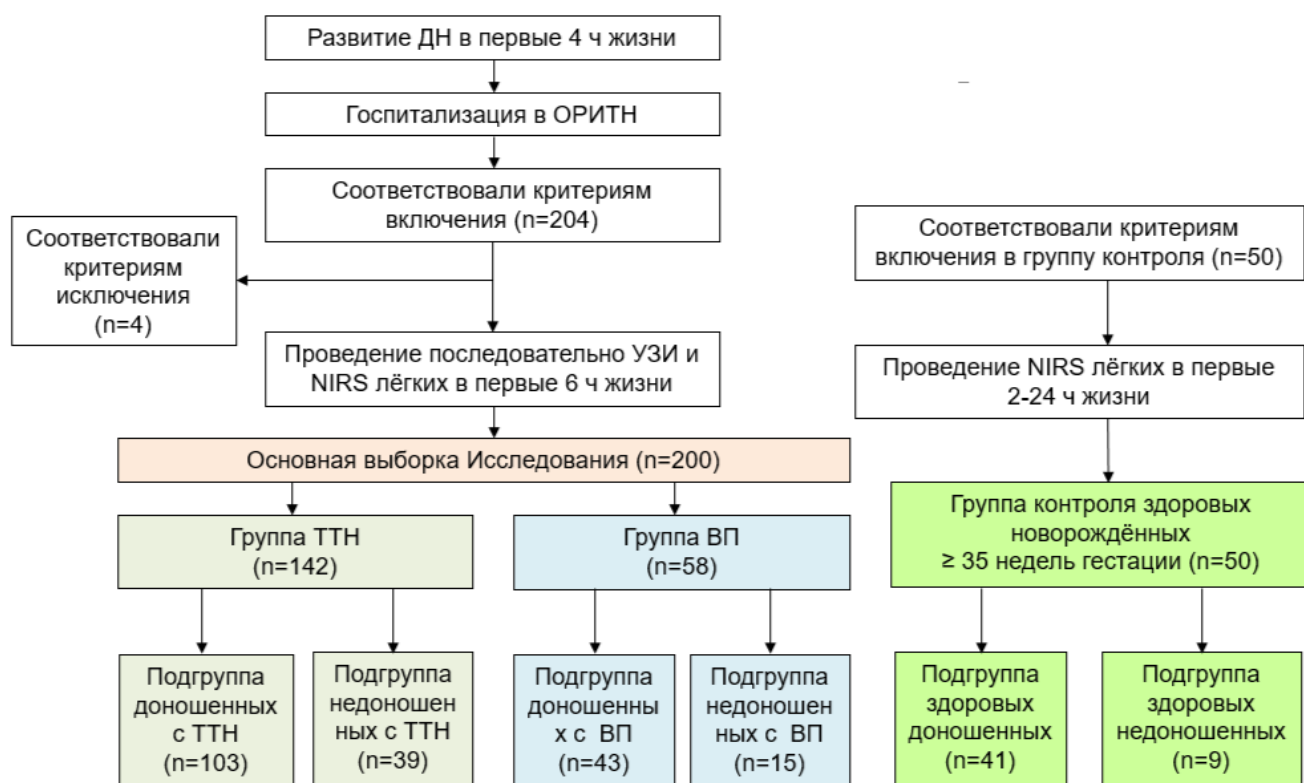


Рисунок 2.1 – Схема исследования УЗИ и NIRS

Влияние положения тела на динамику УЗ-картины лёгких при ТТН

Целью исследования являлось определение наличия УЗ паттерна ДТЛ у новорождённых с ДН и его динамики в зависимости от положения тела.

Дизайн: проспективное когортное одноцентровое исследование с использованием сплошной выборки. Научная работа одобрена ЛЭК ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (заключение № 13 от 15.04.2025 г).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- новорождённые с ГВ $\geq 35^0$ недель гестации;
- развитие ДН с оценкой по шкале Доунс или Сильверман ≥ 3 баллов и потребностью СРАР-терапии или ИВЛ в первые 4 ч;

Критерии исключения:

- отсутствие паттерна ДТЛ по результатам первичного УЗИ лёгких;
- позднее или не проведение УЗИ лёгких по протоколу исследования.

Учитывая результаты предыдущего исследования, показавшего высокую частоту определения паттерна ДТЛ у детей с ТТН, целью настоящего исследования определено изучение влияния положения тела на динамику этого УЗ феномена.

Критериям включения в группу ДТЛ соответствовали 37 детей, 7 исключены по причине отсутствия ДТЛ при УЗИ-1 (5 пациентов с ТТН и 2 ребёнка с ВП). Таким образом, группу ДТЛ составили 30 детей (ДТЛ обнаружено у 30 (85,7%) из 35 детей с ТТН). Дизайн исследования и схема формирования основной выборки, а также групп и подгрупп представлены на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Схема исследования ДТЛ

Этап 2 «критерии эффективности стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале»

Применение стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у доношенных новорождённых

Этапы разработки и валидации протокола СРАР представлены в диссертационной работе на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Шестака Е.В. «Клиническая оценка течения ТТН у доношенных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии» 2023 г. и были ограничены только доношенными новорождёнными с диагнозом ТТН [13, 34, 44].

В ходе настоящего научной работы, выполнен сравнительный анализ доношенных пациентов с ТТН и ВП до введения протокола СРАР (группа контроля) с применением протокола СРАР (группа исследования). Дизайн: проспективно-ретроспективное когортное одноцентровое сравнительное исследование с применением сплошной выборки. Работа одобрена решением ЛЭК ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (протокол № 2 от 02.07.2021 г.).

Критерии соответствия

Критерии включения общие для группы контроля доношенных (группа КД) и группы исследования доношенных (группа ИД):

- доношенные новорожденные (ГВ более 37⁰ недель);
- развитие ДН в течение первых 60 минут жизни;
- СРАР-терапия в родильном зале.

Критерии исключения общие для группы КД и группы ИД:

- другие причины ДН при рождении, кроме ТТН и ВП (асфиксия, ВПР, полицитемия, САМ и др.);
- перевод в другую МО по поводу выявленной хирургической патологии;
- отказ законного представителя ребёнка от госпитализации и ранняя выписка из ГБУЗ СО «ЕКПЦ»;
- нарушение протокола СРАР (только для группы ИД);

В период формирования группы контроля родились 3901 доношенных детей, 223 (5,7%) из которых проведена СРАР-терапия в родильном зале по причине: ТТН (n=174, 78,0%), среди которых 4 ребёнка с отказом от госпитализации и ранней выпиской, и 5 детей переведены в другую МО по причине выявленной хирургической патологии; ВП (n=31, 13,9%); другие состояния (n=18, 8,1%), включавшие САМ, полицитемию, врождённую анемию вследствие отслойки плаценты, асфиксию тяжёлой степени.

В период формирования группы исследования родилось 2057 доношенных детей. Из них СРАР в родильном зале проведён 140 (6,8%) детям (разница в частоте СРАР по сравнению с 2020 г. статистически не значима, $p=0,095$), по причине: ТТН

(n=124, 88,5%), среди которых 13 пациентов с нарушением протокола СРАР и 1 ребёнок с отказом от госпитализации и ранней выпиской; ВП (n=15, 10,7%); другие состояния (n=1, 0,8%).

В обеих группах из 5958 детей 363 (6,0%) пациентам проведён СРАР в родильном зале, из них по причине: ТТН (n=298, 82,1%), ВП (n=46, 12,7%), САМ (n=7, 1,9%), полицитемии (n=6, 1,7%), врождённой анемии (n=3, 0,8%), асфиксия тяжёлой степени (n=3, 0,8%). Общая же частота ТТН и ВП в обеих группах составила 344 (94,7%) случая.

После анализа критериев включения и исключения сформированы:

— группа контроля доношенных (группа КД) – 196 детей, в которой выделены подгруппа контроля доношенных с ТТН, n=165 (подгруппа КД_{ТТН}) и подгруппа контроля доношенных с ВП, n=31 (подгруппа КД_{ВП});

— группа исследования доношенных (группа ИД) – 125 детей, в которой выделены подгруппа исследования доношенных с ТТН, n=110 (подгруппа ИД_{ТТН}) и подгруппа исследования доношенных с ВП, n=15 (подгруппа ИД_{ВП}).

С целью оценки влияния протокола СРАР на отделённые исходы, нами также были собраны и проанализированы данные катамнеза церебральной и респираторной патологии в первые 2 г. жизни пациентов подгрупп контроля и исследования доношенных с ТТН, из которых исключены 49 и 26 пациентов соответственно, по причине полного или частичного отсутствия данных катамнеза. Сформированы подгруппы контроля катамнеза доношенных – подгруппа ККД (n=116) и подгруппа исследования катамнеза доношенных – подгруппа ИКД (n=84).

Последовательность формирования групп и подгрупп контроля и исследования СРАР у доношенных новорождённых представлена на рисунке 2.3.

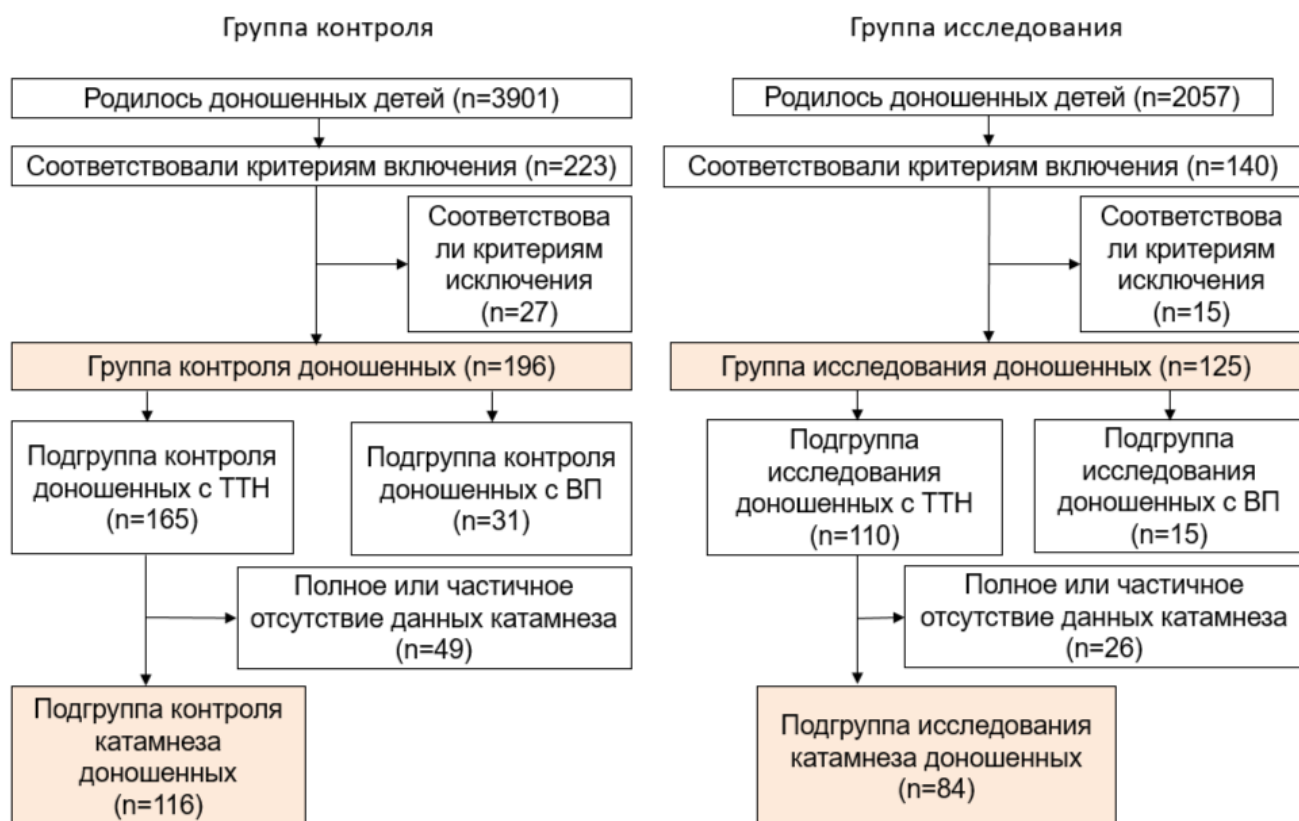


Рисунок 2.3 – Схема формирования групп и подгрупп контроля и исследования СРАР у доношенных новорождённых

Следует подчеркнуть, что случаи рождения детей в переношенном сроке гестации (свыше 41⁶ недель) встречались крайне редко. В 2020 г. в двух акушерских стационарах ГБУЗ СО «ЕКПЦ» из 10 236 новорождённых переношенными оказались 12 детей (0,11 %), в 2021 г. – 9 из 10 455 (0,08 %), в 2022 г. – 16 из 9 598 (0,16 %) и в 2023 г. – 13 из 8 753 (0,14 %). В среднем за четырёхлетний период частота рождения детей в переношенном сроке составила 0,12 %. При этом СРАР-терапия в родильном зале проводилась лишь двум переношенным новорождённым в 2021 г. Учитывая вышеизложенные данные, переношенные дети не выделены в отдельную группу и рассматривались в составе доношенных детей.

Использование стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у поздних недоношенных новорождённых

После подтверждения эффективности и безопасности применения протокола СРАР у доношенных пациентов с ТТН, протокол принят в рутинную работу ГБУЗ СО «ЕКПЦ» приказом главного врача (приказ № 147 от 11.03.2022 г.). Основываясь

на данных об эпидемиологии и патогенезе ТТН, оказание помощи поздним недоношенным детям также производилось в соответствии с протоколом СРАР. В ходе исследования проведено ретроспективное сравнение эффективности и безопасности применения протокола СРАР у поздних недоношенных новорождённых. Выполнена оценка клинического течения, продолжительности госпитализации и частоты ЦП в группе пациентов до введения протокола СРАР и после его введения в работу перинатального центра. Дизайн: ретроспективное когортное одноцентровое сравнительное исследование с применением сплошной выборки.

Критерии соответствия

Критерии включения общие для группы контроля (группа КН₃₄₋₃₆) и группы исследования (группа ИН₃₄₋₃₆):

- поздние недоношенные новорождённые в ГВ 34⁰-36⁶ недель;
- развитие ДН в течение первых 60 минут жизни;
- СРАР-терапия в родильном зале.

Критерии исключения (общие для групп сравнения) отсутствовали:

В период формирования группы контроля в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» родилось 508 детей в ГВ 34⁰-36⁶ недель, из них СРАР в родильном зале проведён 256 (50,3%), которые сформировали группу КН₃₄₋₃₆ – до введения в работу протокола СРАР. Был выполнен анализ причин ДН в первый час после рождения с терапией методом СРАР в родильном зале: ТТН (n=100, 39,0%); РДС (n=84, 32,8%); ВП (n=54, 21,1%); другие причины (n=18, 7,1%), включающие асфиксию тяжёлой степени, полицитемию, анемию и ВПС.

В период формирования группы исследования в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» родилось 398 детей в ГВ 34⁰-36⁶ недель из них СРАР в родильном зале проведён статистически значимо меньшему числу детей – 169 (42,4%), $p=0,018$, сформирована группа ИН₃₄₋₃₆. При анализе причин ДН в первый час после рождения с выполнением СРАР в родильном зале в группе ИН₃₄₋₃₆ выделены

следующие патологии: ТТН (n=89, 52,6%); РДС (n=39, 23,1); ВП (n=37, 21,9%); др. (n=4, 2,4%).

В группах контроля и исследования определены подгруппы детей в соответствии с основными патологиями, которые явились причиной ДН в родильном зале: подгруппа КН_{ТТН} (n=100) и подгруппа ИН_{ТТН} (n=89); подгруппа КН_{РДС} (n=84) и подгруппа ИН_{РДС} (n=39); подгруппа КН_{ВП} (n=54) и подгруппа ИН_{ВП} (n=37). Все другие причины ДН помимо ТТН, РДС и ВП в родильном зале в группах КН₃₄₋₃₆ и ИН₃₄₋₃₆ зафиксированы у детей в сроке гестации 34 недели.

С целью оценки влияния протокола СРАР на отдалённые исходы, выполнен анализ катамнестических данных о частоте и характере диагнозов церебральных и респираторных патологий в первый год жизни у пациентов с ТТН подгрупп КН_{ТТН} и ИН_{ТТН}. Из них исключены 40 и 39 пациентов соответственно, по причине полного или частичного отсутствия данных катамнеза. В итоге сформированы подгруппа контроля катамнеза недоношенных – подгруппа ККН (n=60) и подгруппа исследования катамнеза недоношенных – группа ИКН (n=50). В ходе анализа также решено выделить подгруппы пациентов с ГВ 35⁰-36⁶ недель (КН₃₅₋₃₆ и ИН₃₅₋₃₆), которые составили 137 и 110 детей соответственно.

Последовательность формирования групп и подгрупп контроля и исследования поздних недоношенных детей с проведённой СРАР-терапией в родильном зале представлена на рисунке 2.4.

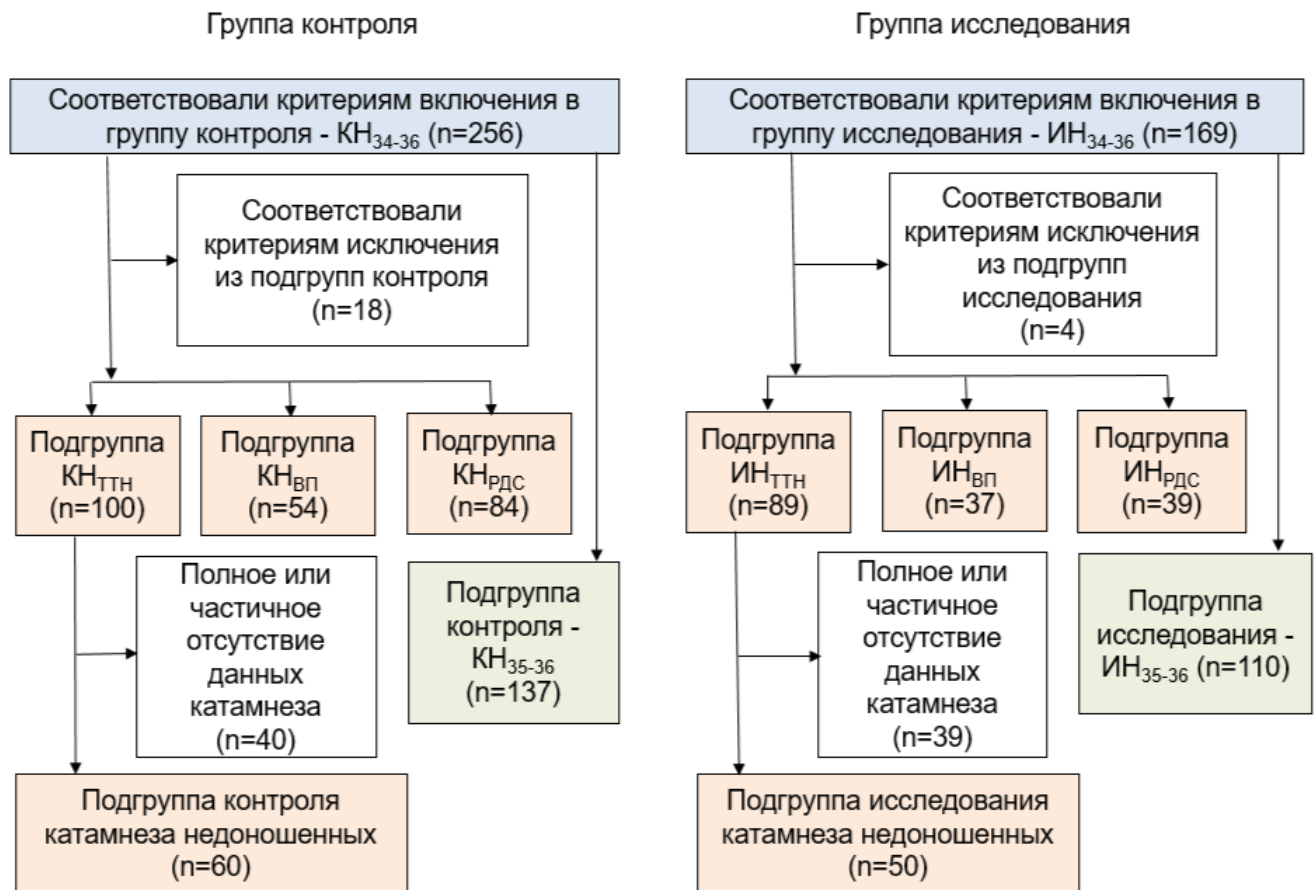


Рисунок 2.4 – Схема формирования групп и подгрупп контроля и исследования СРАР у недоношенных новорождённых

Прогностическое значение совместной оценки ДН у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации по шкалам Доунс и Сильверман в родильном зале. Оптимизация протокола СРАР

В ходе научной работы проводилась одновременная оценка ДН у поздних недоношенных и доношенных пациентов при развитии ДН на этапе родильного зала и оказание респираторной терапии по протоколу СРАР. Оценка ДН выполнялась на 0-й и 20-й минутах и, если СРАР продолжался, то на 40-й и 60-й минутах. Дизайн: проспективное когортное одноцентровое обсервационное исследование. Работа проводилась в течение 4,5 месяцев 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- поздние недоношенные и доношенные новорождённые с ГВ $\geq 35^0$ недель;
- развитие ДН в течение первых 60 минут жизни;

— СРАР-терапия в родильном зале.

Критерии исключения:

— перевод на ИВЛ в родильном зале;

— клинически значимые ВПР или хромосомные аномалии.

Критериям включения соответствовали 79 детей. Шестеро новорождённых (7,5%) переведены на ИВЛ в родильном зале и исключены из исследования. В итоге сформирована основная группа пациентов с совместной оценкой ДН по шкалам Доунс-Сильверман (группа Д-С) – 73 ребёнка. Выделены подгруппы пациентов, переведённых из родильного зала в ОРИТН – подгруппа Д-С_{ОРИТН} (n=27) и в НО – подгруппа Д-С_{НО} (n=46).

Также в основной группе Д-С выделены подгруппы пациентов на основании оценки по изучаемым шкалам на 0-й минуте СРАР. За разделительное значение принято 4 балла:

— подгруппа Д1: оценка по шкале Доунс < 4 баллов (n=24);

— подгруппа Д2: оценка по шкале Доунс ≥ 4 баллов (n=49);

— подгруппа С1: оценка по шкале Сильверман < 4 баллов по (n=31);

— подгруппа С2: оценка по шкале Сильверман ≥ 4 баллов (n=42).

На рисунке 2.5 представлена схема формирования основной группы исследования, а также подгрупп.

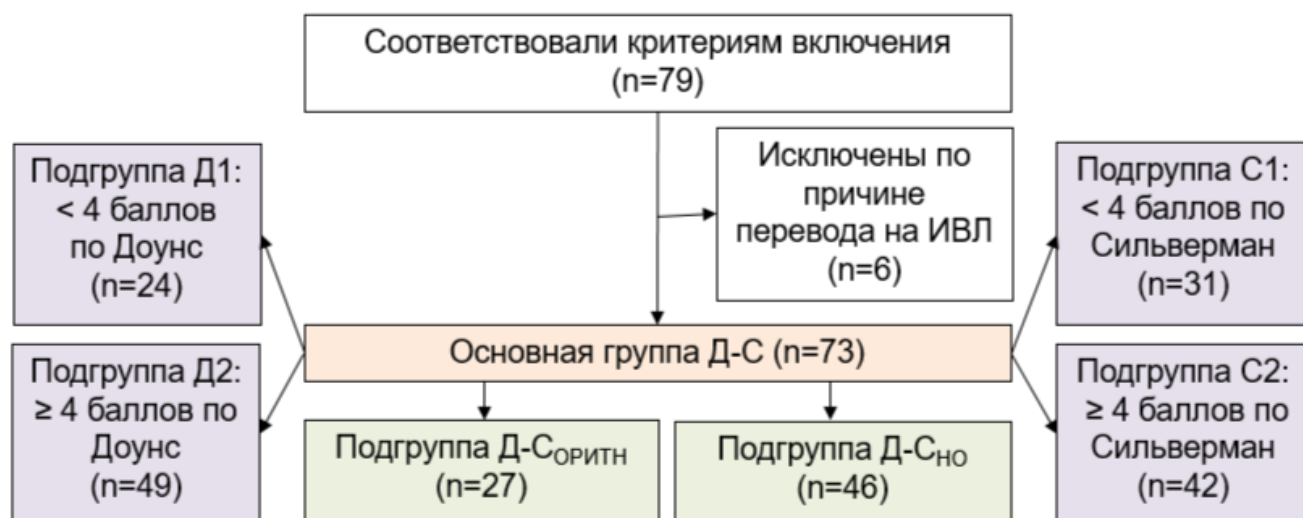


Рисунок 2.5 – Схема формирования группы и подгрупп исследования

При анализе экономической эффективности разработанного стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале были использованы данные результатов 2-х предыдущих исследований. Расчёт оплаты законченного случая лечения новорождённого за счёт средств территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Свердловской области осуществлялся в рамках клинико-статистической группы (КСГ) st17.003 «Лечение новорождённых с тяжёлой патологией с применением аппаратных методов поддержки или замещения витальных функций». В 2022 г. стоимость одного такого случая составляла 235 302 рубля, а в 2025 г. – 348 528 рублей.

Этап 3 «лечение и профилактика локальных осложнений неинвазивной респираторной терапии»

Анализ факторов повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорождённых

Для осуществления поставленных цели и задач были выделены все новорождённые, прошедшие госпитализацию в ОРИТН и отделения патологии новорождённых (ОПН) за 2022 г. с проведением неинвазивной респираторной терапии. Дизайн: ретроспективное когортное одноцентровое исследование с применением сплошной выборки.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети, госпитализированные в ОРИТН и ОПН, получавшие неинвазивную респираторную терапию методами СРАР и/или НПК. Критерии исключения: отсутствуют.

По результатам анализа сформирована основная выборка исследования (n=558), в которой выделены подгруппы пациентов без повреждения носа (n=502), с повреждением носа (n=56), с повреждением носа 1 стадии (n=43), с повреждением носа 2-3 стадии (n=13). Также выделены подгруппы пациентов без повреждения носовых ходов (n=36) и с повреждением (n=20). Схема формирования основной выборки и подгрупп исследования представлена на рисунке 2.6.

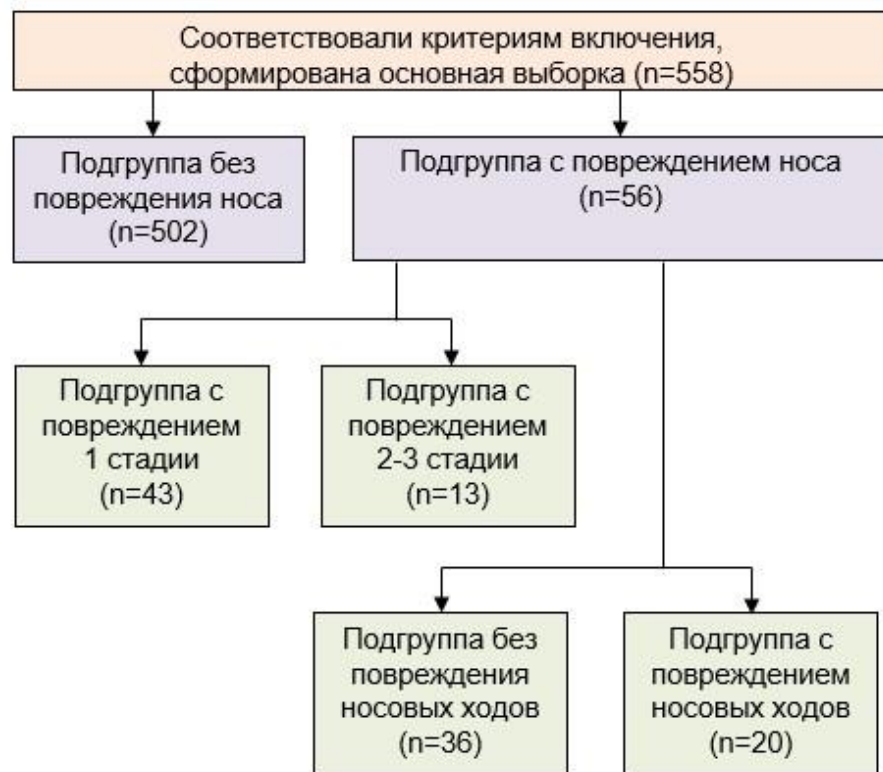


Рисунок 2.6 – Схема формирования основной выборки и подгрупп исследования

Повреждения носа, возникавшие при неинвазивной респираторной терапии, оценивались по трёхступенчатой шкале Fischer [224]: первая стадия – гиперемия в зоне наибольшего давления интерфейса (рис. 2.7), вторая стадия – поверхностное изъязвление кожи (рис. 2.8), третья стадия – пролежень и некроз мягких тканей, с поражением хряща или без него (рис. 2.9 и 2.10).



Рисунок 2.7 – Повреждение мягких тканей носа 1 стадии от назальной маски СРАР



Рисунок 2.8 – Повреждение мягких тканей носа 2 стадии от биназальных канюль СРАР



Рисунок 2.9 – Повреждение мягких тканей носа 3 стадии – некроз колумелы

Рисунок 2.10 – Сочетанная травма носа: переносица – 1 стадии, колумела – 2 стадии.

Повреждения носовых ходов рассматривались как самостоятельный тип и характеризовались наличием отёка и/или кровоточивости, приводящих к частичной либо полной обструкции дыхательных путей. Клинически это проявлялось затруднением дыхания, инспираторной одышкой, увеличением работы дыхания и эпизодами апноэ.

Комплекс мероприятий по сокращению количества травм мягких тканей носа у новорождённых вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии

С целью снижения частоты повреждения мягких тканей носа и носовых ходов разработан комплекс мероприятий в основу которого легло профилактическое и лечебное использование гидроколлоидных повязок (патчей) у новорождённых. На основании предыдущего исследования выделены пациенты с наиболее подверженным повреждениям ГВ – 24⁰-29⁶ недель. Также обязательным

условием настоящей работы было использование мероприятий по уходу за новорождённым, которые подробно описаны в разделе «Методы исследования».

Дизайн: проспективно-ретроспективное одноцентровое исследование. Условия проведения: период включения пациентов в группу контроля (группа К) с 12 месяцев 2022 г. (из пациентов основной выборки предыдущего исследования), а в группу исследования (группа И) с 01.07.2023 по 31.12.2023 гг. Получено положительное заключение ЛЭК ГБУЗ СО «ЕКПЦ» №7 от 15.05.2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- в группу К включены новорождённые основной выборки предыдущего исследования с ГВ 24⁰-29⁶ недель;
- группа И соответствует тем же критериям включения, что и группа К, с иным периодом включения.

Критерии исключения для группы К отсутствуют. Критерии исключения для группы И: любая нежелательная реакция, вызванная применением патча на коже пациента.

За анализируемый период соответствовали критериям включения в группу К – 79 детей. За период проспективного этапа исследования соответствовали критериям включения в группу И – 56 детей. Схема формирования групп контроля и исследования представлена на рисунке 2.11.



Рисунок 2.11 – Схема формирования групп контроля и исследования

Материалы и методы исследования «Создание манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для совершенствования технологий ухода и профилактики осложнений»

С целью разработки модели головы новорождённого ребёнка для тестирования аппаратов неинвазивной респираторной терапии и обучения медицинских работников в 2024 г. нами проведена научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа (НИОКР), состоящая из 4-х стадий:

1. разработка и создание симуляционной модели головы;
2. испытания симуляционной модели головы, используя аппарат неинвазивной респираторной терапии CPAP и измерительное оборудование;
3. выявление зон наибольшего давления лицевого интерфейса;
4. образовательные мероприятия медицинских работников с использованием симуляционной модели головы.

На способы и технологию разработки, представленной симуляционной модели головы новорождённого получена приоритетная справка по заявке на патент от 23.12.2024 г., № 086433, регистрационный № 2024139057.

Для реализации проекта использовалось следующее оборудование и расходные материалы. Изготовление твёрдых деталей осуществлялось методом послойного осаждения (FDM – fused deposition modeling) на 3D-принтере Elegoo Saturn 3 Ultra 12K с рабочей областью $218,88 \times 122,88 \times 260$ мм (Shenzhen Elegoo Technology Co., Ltd., Китай). В качестве печатного материала применялся филамент из полимолочной кислоты (PLA, polylactic acid) в количестве 5 кг, что обеспечивало производство двух пробных образцов и одного окончательного варианта костных структур и форм для литья (Bestfilament, Россия). Для создания мягких элементов использовался силикон SilcoPlat на основе платины с твёрдостью 1A по Шору, общий объём – 4 кг, предназначенный для изготовления двух прототипов и одного готового варианта с учётом возможного брака (ХимСнабКомпозит, Россия).

Для испытаний применялся анализатор воздушного потока CitrexH4 (государственная регистрация № 54548-13; IMT Analytics, Швейцария). В качестве респираторного оборудования использовался аппарат Infant Flow Sipar (VIASYS Healthcare Inc., США), а также изогнутые носовые канюли для недоношенных с длиной шланга 2,1 м (Intersurgical Ltd, Великобритания). Лицевые интерфейсы были представлены силиконовыми назальными масками и канюлями размера L (Intersurgical Ltd, Великобритания). Дополнительно применялась эндотрахеальная трубка (ЭТТ) № 4,5 без манжеты, с внутренним диаметром 4,5 мм, наружным диаметром 6,2 мм и длиной 210 мм (Mederen, Израиль).

На использование обезличенных данных пациентов при создании модели симуляционной модели получено одобрение ЛЭК ГБУЗ СО «ЕКПЦ» № 7-1 22.01.2024 г.

2.2 Методы исследования

При сборе анамнеза беременности и родов учитывались такие факторы, как частота беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), количество случаев многоплодной беременности, наличие сахарного диабета, включая ГСД, у матери, развитие преэклампсии, хориоамнионита, длительный безводный период (свыше 18 часов), дистресс плода, а также частота родоразрешений путём кесарева сечения.

Исходные характеристики новорождённых включали гестационный возраст с указанием полных недель и дней (в виде надстрочного индекса), массу тела при рождении, пол, показатели по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, а также степень выраженности дыхательной недостаточности в баллах по шкалам Доунс и Сильверман.

CPAP-терапия в родильном зале начиналась с использования лицевой маски с последующим переходом на мононазальный вариант (MnCPAP) в течение первых 5 минут. Для этого в носовой ход вводили ЭТТ размером 2,0 или 2,5 на глубину, соответствующую середине расстояния между мочкой уха и крылом носа. Среднее давление в дыхательных путях (англ., Mean Airway Pressure – MAP)

составляло 8 смН₂O. Стартовая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) была 0,21, с возможностью ступенчатого изменения на 10-20 % в сторону увеличения или уменьшения для поддержания сатурации (SpO₂), измеренной на правой руке, на уровне не ниже 91 %. В течение первых 5 минут устанавливался орогастральный зонд для декомпрессии желудка. Проведение СРАР осуществлялось через Т-образный реанимационный контур при максимально открытом клапане и потоке кислородно-воздушной смеси 15-20 л/мин.

Алгоритм стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале (рис. 2.12)

В течение первого часа после рождения при выявлении ДН с оценкой 3-6 баллов по шкале Доунс инициировали СРАР-терапию по протоколу. Состояние оценивали каждые 20 минут. При снижении показателя ниже 3 баллов ЭТТ извлекали, респираторную поддержку прекращали и в течение 5 минут наблюдали за ребёнком. Если ДН не нарастала и отсутствовали нарушения со стороны других органов и систем, новорождённого переводили в НО; при повторном нарастании симптомов ДН до 3 баллов и выше возобновляли МнСРАР по исходной схеме. Если оценка оставалась на прежнем уровне (3-5 баллов), терапию продолжали, а при её ухудшении до 5 баллов и более или сохранении изначальных ≥ 6 баллов ребёнка переводили в ОРИТН для проведения СРАР или ИВЛ. По тем же критериям принимали решение и при досрочном прекращении СРАР в родильном зале, например, при необходимости освобождения операционной. Показаниями к переводу на ИВЛ также считались исходный показатель > 6 баллов, нарастание с 3-5 до ≥ 6 баллов на фоне терапии, угнетение сознания, судороги, апноэ без ответа на тактильную стимуляцию, а также иные состояния, требующие по мнению врача выполнения ИВЛ.

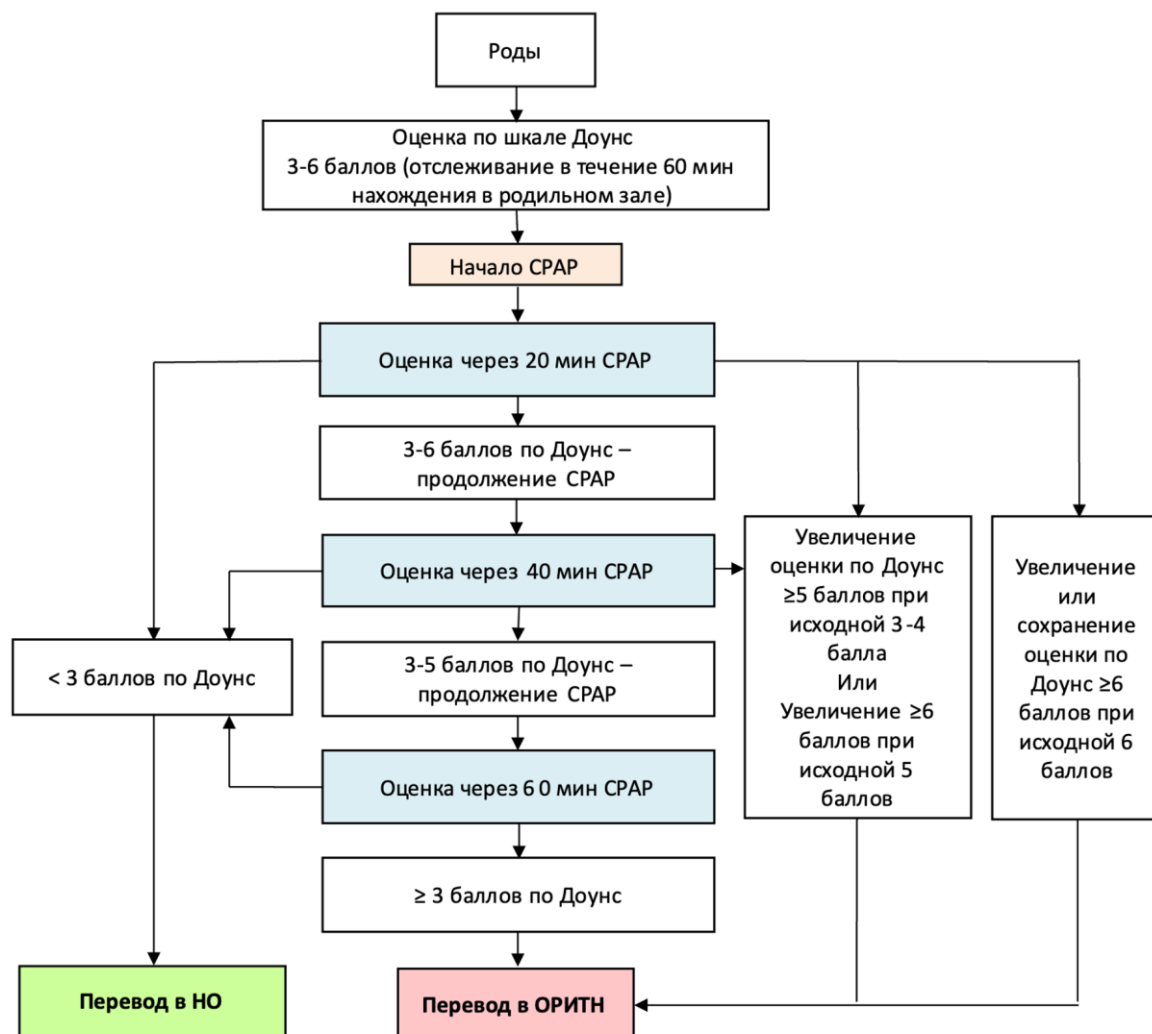


Рисунок 2.12 – Алгоритм стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале

В таблице 2.1 приведены основные параметры и различия в методике проведения респираторной поддержки до внедрения протокола СРАР и после его применения.

Таблица 2.1 – Характеристика СРАР в родильном зале до введения протокола СРАР и по протоколу СРАР

Критерии	До введения протокола	По протоколу СРАР
Лицевой интерфейс	Лицевая маска с переходом на МпСРАР	
СРАР при оценке по шкале Доунс ≥ 4 балла	Всегда	
СРАР при оценке по шкале Доунс = 3 балла	На усмотрение врача	Всегда
СРАР при оценке по шкале Доунс = 1-2 балла	На усмотрение врача	Никогда

МАР, см H ₂ O	5-10	8
Стартовая FiO ₂ , %	21	
Продолжительность СРАР, мин	5-30	20-60
Установка орогастрального зонда в течение 5 мин СРАР	Всегда	

Примечание: МАР – среднее давление в дыхательных путях (англ. Mean Airway Pressure)

Показатели безопасности протокола СРАР включали наличие синдрома утечки воздуха, выявляемого по данным рентгенологического исследования ОГК в первые 24 часа жизни, а также повреждения носовых ходов (отёк или кровоточивость), определяемые при общем клиническом осмотре.

Проведение BinСРАР в условиях ОРИТН осуществлялось аппаратом Infant Flow Sipar (VIASYS Healthcare Inc. США) с режимами и параметрами в соответствии с рекомендациями, изложенными в локальном протоколе респираторной терапии ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (приказ № 429 от 21.07.2022 г.). В качестве лицевых интерфейсов использовались силиконовые назальные канюли, маски и изогнутые носовые канюли для новорождённых и недоношенных детей с шлангом 2,1 м для НПК-терапии соответствующих размеров (Intersurgical Ltd, Великобритания), представленные на рисунке 2.13.



Рисунок 2.13 – Лицевые интерфейсы для назального СРАР: биназальные канюли и назальная маска (слева); низкопоточные назальные канюли (справа)

Проведение ИВЛ в условиях ОРИТН осуществлялась с использованием аппаратов Avea (VIASYS Healthcare Inc., США), SLE-5000 и SLE-6000 (SLE

Limited, Великобритания), а также Fabian Acutronic HFO (Acutronic Medical, Швейцария). Во всех случаях применялся проксимальный датчик потока. Вентиляция осуществлялась в режимах вспомогательной вентиляции с управлением по давлению и высокочастотной вентиляции лёгких; при наличии технической возможности во всех режимах использовалась опция гарантированного дыхательного объёма. Настройка параметров ИВЛ выполнялась в соответствии с положениями локального протокола респираторной терапии ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (приказ № 429 от 21.07.2022 г.).

Ультразвуковое и NIRS исследования лёгких проводились новорождённым с развитием ДН в первые 4 часа жизни в период до 6 часов после рождения. Такой временной интервал был выбран с учётом патофизиологических особенностей клиренса фетальной жидкости, задержка которой в лёгких лежит в основе формирования ТТН.

Диагностические процедуры выполняли при положении ребёнка на спине. В обоих методах использовали одинаковые точки (зоны) с каждой стороны грудной клетки: боковую (на пересечении средней подмышечной и сосковой линии) и заднюю (на пересечении задней срединной линии и уровня угла лопатки). Таким образом, у каждого пациента обследовали четыре зоны. Переднюю поверхность лёгких в основное исследование не включали из-за значительной площади контакта датчика NIRS с телом и возможной асимметрии показателей при расположении над областью сердца. При изучении ДТЛ дополнительно выполнялось УЗ-сканирование в передней точке (4-5-е межреберье по среднеключичной линии).

В ежедневной рутинной практике УЗИ лёгких выполняли врачи, имеющие опыт работы с данной методикой. Результаты фиксировались ассистентом (врачом или медицинской сестрой) в таблице Excel и затем проверялись врачом-исследователем.

Сканирование выполняли линейным датчиком аппарата Philips CX 50 (Philips Electronics, США). Датчик устанавливали перпендикулярно рёбрам, чтобы обеспечить визуализацию лёгочной ткани через межрёберный промежуток; при

выявлении патологических артефактов положение меняли на параллельное рёбрам для детального осмотра.

Оценку ультразвуковой картины проводили по шкале LUS [185], где: 0 баллов – наличие А-линий и менее трёх В-линий в одном межреберье (рис. 2.14 слева); 1 балл – сливающиеся В-линии на фоне А-линий (рис. 2.14 справа); 2 балла – компактные В-линии, формирующие картину «белого лёгкого» (рис. 2.15 слева); 3 балла – консолидации любой формы (рис. 2.15 справа). При этом А-линии представляли собой горизонтальные гиперэхогенные линии, повторяющиеся на равных интервалах от плевральной линии и друг от друга, а В-линии – вертикальные гиперэхогенные реверберационные артефакты, идущие от плевральной линии до края экрана без затухания и движущиеся синхронно с дыхательными движениями лёгких.

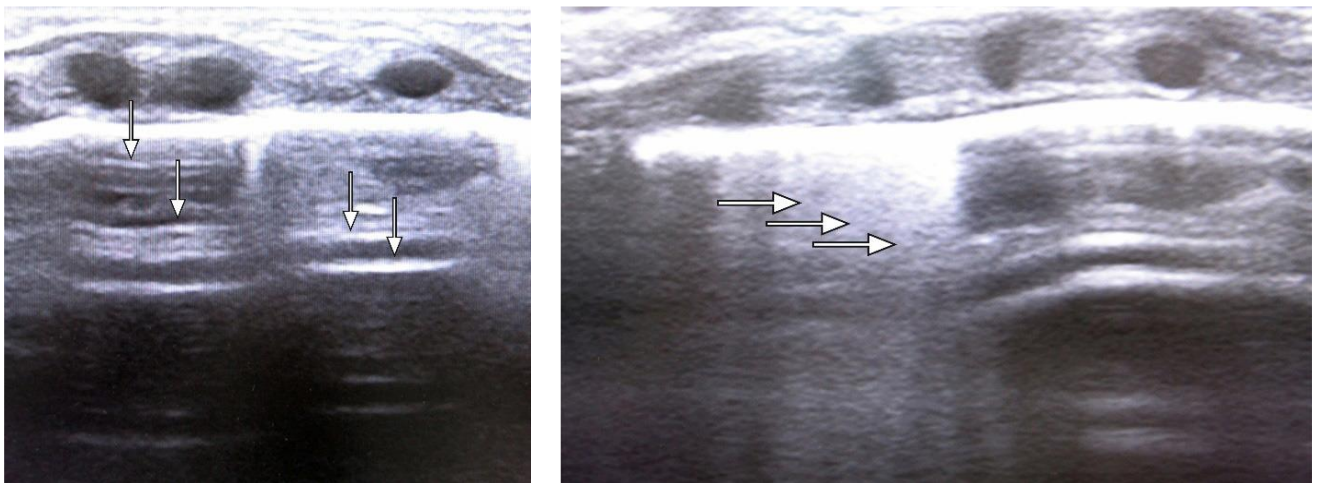


Рисунок 2.14 – УЗИ лёгких новорождённого: А-линии отмечены стрелками, здоровый новорождённый, сканирование перпендикулярно ребрам (слева); сливающиеся В-линии отмечены стрелками, новорождённый с ТТН, сканирование перпендикулярно ребрам (справа)

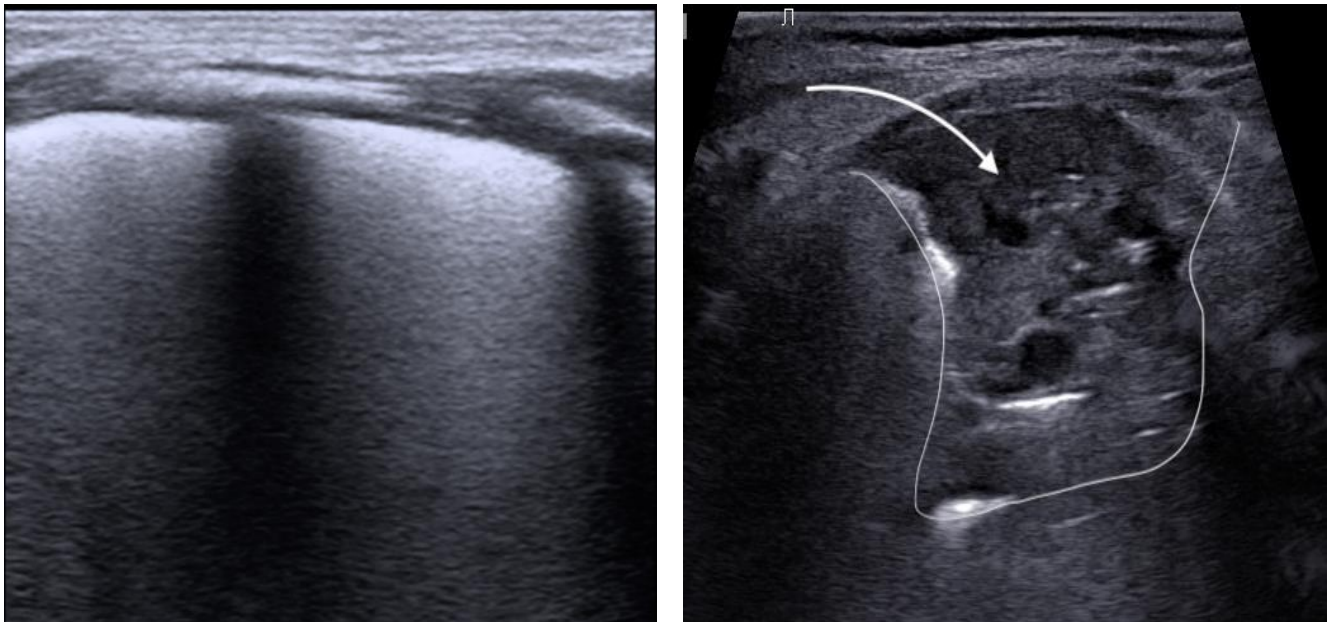


Рисунок 2.15 – Компактные В-линии, «белое легкое», врождённая пневмония, сканирование перпендикулярно ребрам (слева); консолидация (ателектаз) сегмента легкого, отмечен стрелкой, врожденная пневмония, сканирование параллельно ребрам (справа)

Отдельно производилась оценка наличия УЗ паттерна ДТЛ (рис. 2.16).

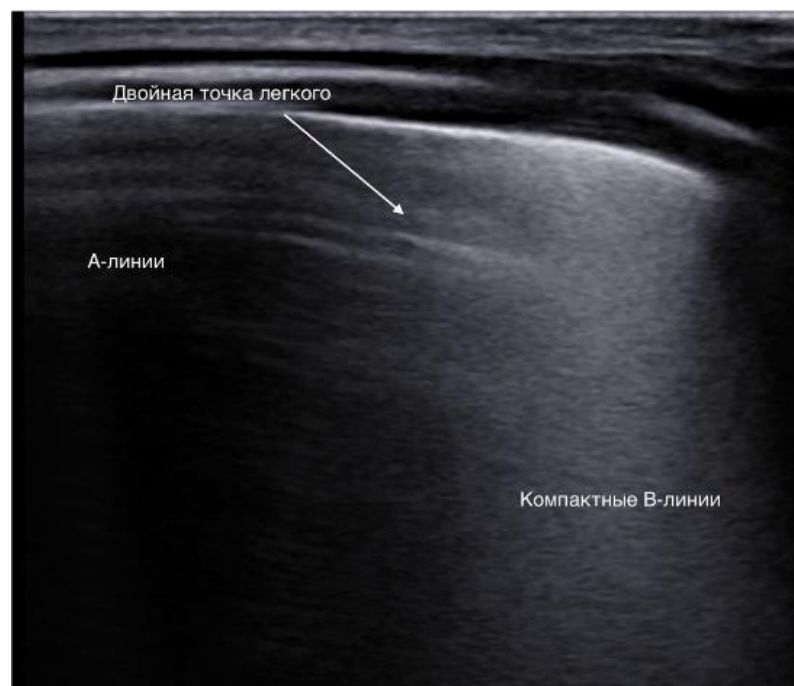


Рисунок 2.16 – Ультразвуковой паттерн «двойная точка лёгкого».

В рамках исследования ДТЛ было проведено сопоставление УЗ-характеристик лёгких у пациентов с ТТН, находившихся на респираторной поддержке в условиях ОРИТН. На первом этапе обследования (УЗИ-1) ребёнок

располагался на спине. В этой позиции выполняли сканирование лёгочной ткани в передней, боковой и задней проекциях с обеих сторон грудной клетки, что составляло шесть диагностических точек. После завершения первого этапа новорождённого переводили в положение на живот, где он находился в течение одного часа (± 20 минут). Затем, не изменяя положения, проводили повторное исследование (УЗИ-2) по аналогичной схеме и в тех же точках. При обследовании в положении на спине датчик устанавливали в 4-5-м межреберье по среднеключичной линии параллельно рёбрам, с последующим смещением дорсально до задней подмышечной линии (рис. 2.17). При положении на животе датчик располагали в задней точке и перемещали вентрально в том же межреберье до передней подмышечной линии.

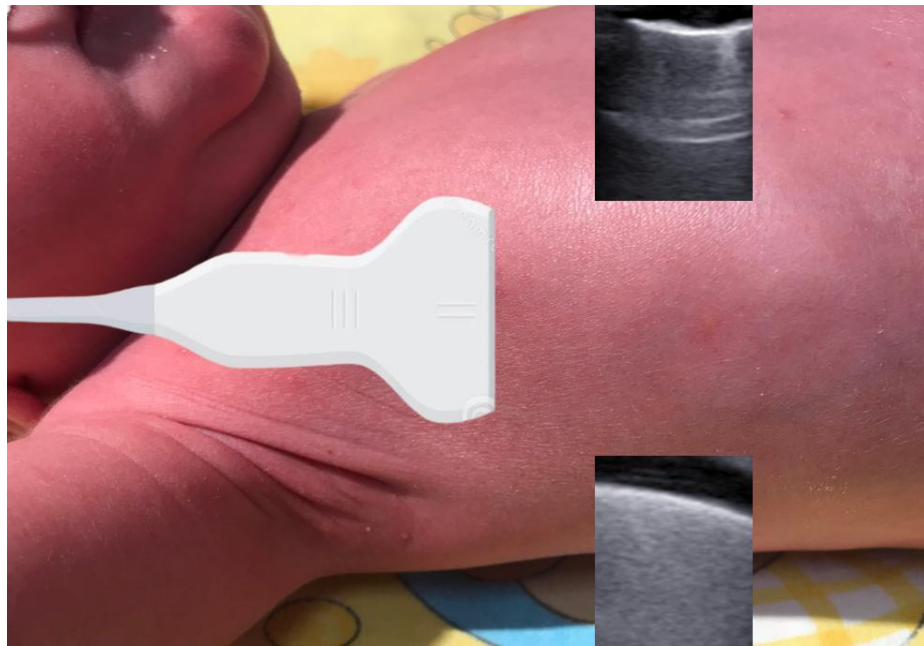


Рисунок 2.17 – Положение ультразвукового датчика при поиске и оценке паттерна «двойная точка лёгкого»

Определение региональной сатурации кислорода в лёгких (rSO_2) методом NIRS выполнялось с использованием неонатальных датчиков 8004CB-NA, подключённых к аппарату SenSmart Model X-100 (Nonin Medical, США). Излучающие и приёмные диоды располагали в межрёберных промежутках. Датчики фиксировали на коже без избыточного давления и удерживали в течение 10-30 секунд, не изменяя их положения. Первые показания rSO_2 в этот период

могли колебаться, поэтому для фиксации брали значения, зарегистрированные не ранее чем через 10 секунд после стабилизации цифровых данных. На рисунке 2.18 представлено расположение датчиков при исследовании в положении на спине (боковые точки) и на животе (задние точки).



Рисунок 2.18 – Положение датчиков NIRS при исследовании на спине – боковые точки (слева) и животе – задние точки (справа)

Лабораторные исследования

Анализ кислотно-основного состояния (КОС) проводили в течение первого часа после развития ДН. При возникновении ДН в родильном зале забор образца осуществляли из пупочной вены, а при более позднем развитии – из капиллярной крови, полученной проколом пятки. Общий и биохимический анализ крови с определением уровня СРБ выполняли у всех новорождённых, поступивших в ОРИТН в возрасте от 6 до 12 часов жизни, а также повторно – при наличии показаний. Уровень ПКТ определяли по венозной крови, взятой пункцией периферической вены в период от 48 до 72 часов жизни и при необходимости – в более поздние сроки. До начала антибактериальной терапии или в течение 30 минут после её старта обязательно проводили забор венозной крови из периферической вены для микробиологического исследования с определением чувствительности выявленной флоры к антибиотикам. Кроме того, в течение 1-2 часов после перевода

на инвазивную ИВЛ брали отделяемое трахеи для аналогичного микробиологического анализа.

Использование протективных гидроколлоидных повязок (патчей)

Гидроколлоидные патчи применялись как для профилактики, так и для лечения повреждений кожи в области носа. В профилактических целях их накладывали новорождённым с ГВ $\leq 29^6$ недель при начале терапии методами СРАР или НПК и продолжали использовать до достижения ПКВ $> 29^6$ недель либо в течение первых трёх суток жизни, если на момент включения в исследование ребёнок имел ГВ или ПКВ 29⁵-29⁶ недель. В лечебных целях патч накладывали сразу же после выявления повреждения мягких тканей носа любой стадии и сохраняли до полного исчезновения признаков поражения кожи.

В обоих случаях замена повязки проводилась не реже одного раза в сутки, а также при её намокании во время гигиенических процедур, загрязнении биологическими жидкостями или нарушении фиксации на коже. Это объяснялось тем, что попадание жидкости, включая биологические среды, изменяет физико-химические свойства гидроколлоида, снижает его эффективность, способствует мацерации кожи и смещению повязки с целевой зоны. Такие смещения могут вызывать избыточное давление на нетипичные участки кожи и нарушать герметичность прилегания назальных интерфейсов – канюль или масок.

В процессе разработки оптимальной формы и размера патча, подходящего любому ребёнку данной группы недоношенных новорождённых, был определён его внешний вид, использованный в исследовании. На рисунке 2.13 представлена форма и размер патча с длиной – 3,0 см, шириной – 0,5 см и толщиной 0,1-0,2 мм (толщина производителя гидроколлоидных повязок).

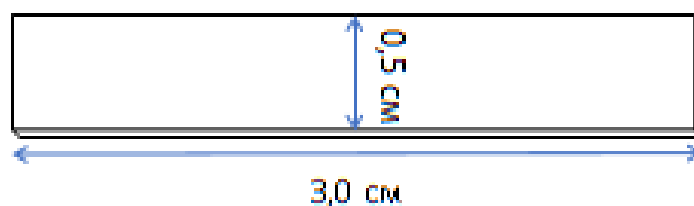


Рисунок 2.19 – Схема гидроколлоидной повязки (патча)

Патч вырезали из готовой гидроколлоидной повязки с использованием стерильного скальпеля непосредственно перед наложением. Его фиксировали по центральной линии носа – от области между бровями через переносицу и кончик до перегородки и верхней губы. При применении назальной маски её верхний и нижний края полностью располагались на патче, а при использовании назальных канюль повязка закрывала перегородку между канюлями. Перед фиксацией патча кожу очищали, просушивали и накладывали повязку без натяжения, обеспечивая плотное прилегание и отсутствие зазоров между патчем и интерфейсом. Важно отметить, что пластырь для фиксации орогастрального зонда к коже верхней губы, который используется в 100% случаев при применении неинвазивной респираторной терапии у новорождённых, должен наноситься поверх патча. Если в отделении зонд фиксируется пластырем к коже щеки (что также допустимо и зависит от технологий ухода за новорождённым конкретного отделения), то данное условие неприменимо. Пример использования патча совместно с различными лицевыми интерфейсами – назальной маской и канюлями представлен на рисунке 2.20.

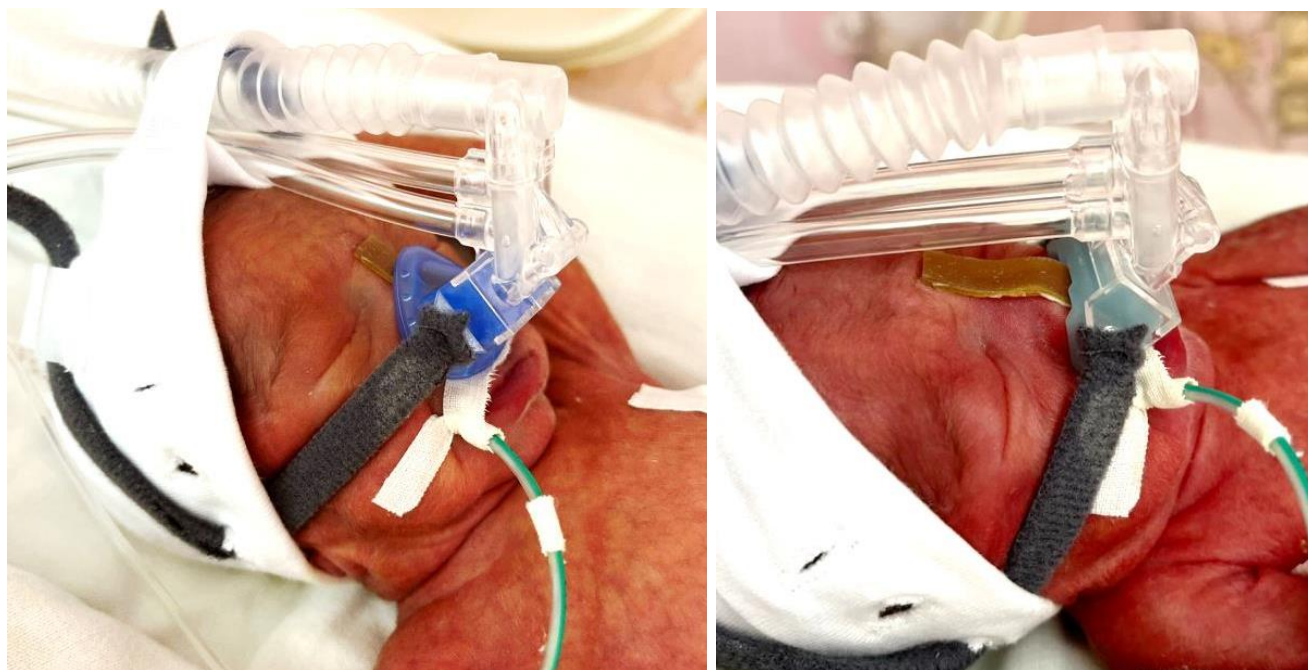


Рисунок 2.20 – Использование гидроколлоидной повязки (патча) под назальной маской (слева) и канюлями (справа)

В исследовании применялись лечебно-профилактические гидроколлоидные повязки «Гидротек» (Медитек, Знамя Труда, Россия) без утолщения, размером 5 × 5 см, имеющие регистрационное удостоверение медицинского изделия и разрешённые к использованию у новорождённых. Согласно информации производителя, их действие основано на ряде механизмов: при контакте с раневым секретом гидроколлоидные компоненты впитывают его, набухают и превращаются в гель, который расширяется в пределах раневой поверхности, сохраняя её влажной и продолжая абсорбировать экссудат до полного насыщения. В процессе абсорбции повязка увеличивается в объёме, герметично перекрывая края раны и предотвращая вытекание содержимого. Снятие повязки проходит безболезненно. Внутри раны создаётся влажная среда, способствующая ускоренной эпителизации и обеспечивающая обезболивающий эффект. Температурный режим под повязкой близок к температуре тела, что также стимулирует заживление. Слабокислая среда помогает удалять корки, а бескислородные условия ускоряют образование капилляров и грануляционной ткани, при этом повязка защищает вновь сформировавшуюся грануляционную ткань от повреждений.

Комплекс мероприятий по уходу за новорождённым, находящимся на неинвазивной респираторной терапии

Фиксация лицевых интерфейсов и уход за кожей в местах их крепления в обеих группах новорождённых проводились в соответствии с клиническими рекомендациями «Ведение новорождённых с респираторным дистресс-синдромом» (2015 г.), которые содержат указания по уходу за детьми, находящимися на СРАР-терапии [3].

Для снижения риска повреждений кожных покровов были дополнительно разработаны специальные мероприятия, которые применялись при ведении пациентов группы исследования:

— регулярный осмотр состояния кожи носа каждые 60 минут без снятия интерфейса СРАР;

— тщательный осмотр кожных покровов носа с кратковременным снятием лицевого интерфейса и обязательной заменой типа интерфейса каждые 3 часа по следующей схеме: в 09:00 – маска, в 12:00 – канюли, в 15:00 – снова маска и т.д., чередование продолжалось весь период СРАР-терапии;

— в случае выявления признаков повреждения кожи носа:

- незамедлительно уведомляли лечащего врача;
- каждые 3 часа выполняли лёгкий массаж области вокруг повреждения;
- на повреждённую кожу накладывался защитный патч (если он не использовался ранее в профилактических целях);
- при возникновении повреждения на фоне уже применяемого профилактического патча перечисленные мероприятия продолжали проводить в полном объёме.

При использовании терапии методом НПК применялось ограничение максимального потока кислородно-воздушной смеси до 2 л/мин. Также клиническое наблюдение за пациентами на НПК позволило определить, что угол крепления НПК имеет важную роль в повреждении перегородки носа. Высокое крепление НПК с направлением трубок выше ушных раковин в проекции теменных костей создаёт избыточное давление на перегородку носа, и напротив низкое положение с направлением трубок под мочками ушей приводит к выпадению канюль из носа и неэффективности респираторной терапии. Оптимальным расположением угла трубок НПК определён уровень в проекции слуховых проходов с фиксацией трубок к шапочке ребёнка (рис. 2.21). Данное положение снижает частоту выпадения канюль из носа, не создавая травмирующее давление на перегородку носа ребёнка.



Рисунок 2.21 – Оптимальный уровень крепления трубок низкопоточных канюль.
Слева – недоношенный ребёнок, справа – доношенный

Диагнозы новорождённых

— ТТН (МКБ-10 P22.1) выставляли с учётом данных анамнеза, клинических проявлений (возникновение признаков ДН в первые 6 часов после рождения, включая тахипноэ более 60 раз в минуту, нарушение биомеханики дыхания, цианоз при дыхании атмосферным воздухом), а также типичных рентгенологических изменений. При этом обязательно исключались другие возможные причины ДН.

— РДС (респираторный дистресс-синдром новорождённых или синдром дыхательных расстройств у новорождённого, МКБ-10 P22.0) устанавливался у недоношенных детей при наличии ДН с оценкой по шкалам Доунс и Сильверман при наличии рентгенологического подтверждения и исключении других причин ДН.

— Ранняя неонатальная инфекция (врождённая инфекция – ВИ) диагностировалась при выявлении клинических признаков инфекционного заболевания в течение первых 72 часов после рождения. Показания к назначению АБТ и критерии установления инфекционных диагнозов основывались на принятом в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» локальном протоколе («Протокол наблюдения,

обследования и антибактериальной терапии новорождённых с подозреваемой и/или подтверждённой неонатальной инфекцией», приказ №166 от 23.03.2022 г.) [31]. Диагноз ВП (МКБ-10 P23) устанавливался на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных критериев, вне зависимости от наличия или отсутствия положительного бактериологического посева из очага инфекции. Контроль за обоснованностью назначения АБТ и установления инфекционных диагнозов еженедельно осуществлялся локальной инфекционной комиссией, в состав которой входили заведующие НО, ОРИТН и ОПН, заместитель главного врача по педиатрической помощи и врач-эпидемиолог. В исследовании учитывались лишь диагнозы инфекций, подтверждённые решениями данной комиссии. Повторный анализ корректности установленных диагнозов у пациентов исследования был проведён после внедрения клинических рекомендаций по ВП (2025 г.) [10].

— Ишемия головного мозга – ЦИ (МКБ-10 P91.0) устанавливалась с учётом клинической симптоматики, результатов нейросонографии (НСГ) и заключения детского невролога. Степень тяжести ЦИ определялась по принятой «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорождённых» [8].

— Внутрочерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного (МКБ-10 P52) устанавливали на основании данных НСГ. В диссертации использована классификация ВЖК 1 степени (МКБ-10 P52.0), 2 степени (МКБ-10 P52.1), 3 степени (МКБ-10 P52.2).

При анализе катамнестических данных учитывали диагнозы: энцефалопатия неуточнённая (МКБ-10 G93.4), другие уточнённые поражения головного мозга (G93.8) и неуточнённое поражение ЦНС (G96.9). Пневмония включала случаи, классифицируемые как другие бактериальные (J15.8) и неуточнённые (J18.9) формы. К бронхиту относили острый бронхит неуточнённый (J20.9). Группа инфекций верхних дыхательных путей объединяла острый назофарингит (J00), острый фарингит неуточнённый (J02.9), острый тонзиллит неуточнённый (J03.9),

острый ларингит (J04.0), острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации (J06.4), острые инфекции верхних дыхательных путей неуточнённые (J06.9), а также реакцию повышенной чувствительности верхних дыхательных путей с неуточнённой локализацией (J39.3).

Катамнестические данные учитывались в диагностические периоды на основании Приложения 1 Приказа Минздрава России от 3 июля 2018 г. N 410Н [20]:

- 1-3 месяца – учитывался осмотр в первые 1-3 месяца жизни;
- 6 месяцев – учитывался осмотр в 6 ± 1 месяц жизни;
- 9 месяцев – учитывался осмотр в 9 ± 1 месяц жизни;
- 1 год – учитывался осмотр в 12 ± 1 месяц жизни;
- 1,5 года – учитывался осмотр в 18 ± 1 месяц жизни;
- 2 года – учитывался осмотр в 24 ± 1 месяц жизни.

Отделения и сроки госпитализации определялись фактом и длительностью пребывания новорождённого в НО, ОРИТН и ОПН, а также общей продолжительностью его нахождения в перинатальном центре. Маршрутизация пациентов осуществлялась следующим образом: новорождённый переводился из родильного зала в НО, если у него отсутствовали нарушения жизненно важных функций или наблюдались минимальные признаки ДН (не более 2 баллов по шкалам оценки ДН). Также возможен был перевод в НО из ОРИТН после стабилизации дыхания, с последующей выпиской домой без необходимости госпитализации в ОПН. Показанием для перевода в ОРИТН являлись нарушения витальных функций, включая ДН с оценкой 3 и выше баллов по соответствующим клиническим шкалам. В ОПН направлялись дети, нуждающиеся в частичном или полном парентеральном питании, новорождённые с гипербилирубинемией, требующей лечения, низкой массой тела, неврологической симптоматикой или другими состояниями, при которых, по мнению врача, выписка домой была бы преждевременной или небезопасной.

Сбор и анализ данных

Сбор и анализ анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных данных осуществлялся лично исследователем с использованием первичной медицинской документации (история развития новорожденного ребенка, медицинская карта стационарного больного), а также электронной медицинской документации в автоматизированной информационной системы Региональный акушерский мониторинг (АИСТ РАМ) [42]. Данные катамнеза были собраны в детских поликлиниках г. Екатеринбурга при детских городских больницах №8, №9, №11, №13, №15 посредством Автоматизированной информационной системе «Медицинская интегрированная регистратура» (АИС МИР), где информация о диагнозах были указаны в виде шифров по МКБ-10. Перенос данных из бумажной и электронной форм медицинской документации в электронные таблицы Microsoft Excel проводился вручную, и был проверен на корректность главным исследователем.

Материал всех этапов исследования включал анализ и математическую обработку 85 569 единиц информации. Объем и виды исследований представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Объем и виды исследований

Наименование исследования	Число обследованных детей	Число единиц информации
Данные анамнеза беременности и родов (9 показателей)	1593	12744
Данные исходных характеристик новорождённых – клинические, антропометрические (8 показателей)	1593	12744
Данные особенностей терапии (11 показателей)	1593	17523
Данные анализа лабораторных исследований (9 показателей)	200	1800
Данные диагнозов неонатального периода (12 показателей)	1593	19116
Данные об отделениях и продолжительности госпитализации (8 показателей)	1593	12744
Данные о повреждениях носа (2 показателя)	614	1228
Данные УЗИ и NIRS лёгких (15 показателей)	280	4200
Данные катамнеза (10 показателей)	310	3100
Данные разработки и стендовых испытаний фантома головы	3	370
Всего:		85 569

2.3 Статистические методы

Обработка и визуализация данных проводились в Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Статистический анализ выполнялся с использованием IBM SPSS Statistics v.27 (IBM Corporation, США) и BioStat v.7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Поскольку большинство данных не имело нормального распределения, результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. В отдельных случаях приводились средние значения (M) и стандартные отклонения (SD), с применением t-критерия Стьюдента. Номинальные данные представлены в абсолютных и процентных значениях, сравнение проводилось с использованием χ^2 -критерия Пирсона, с поправкой Йейтса (при $n < 10$) или точного критерия Фишера (при $n < 5$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Связи между качественными признаками оценивались через отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ), стандартной ошибкой, чувствительностью и специфичностью.

Для построения прогностических моделей использовались различные методы. При дискриминантном анализе модель формировалась по значению зависимой переменной на основе факторных признаков в виде уравнения: $d = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \text{const}$, где d – зависимая переменная, $a (1 \dots n)$ – коэффициенты регрессии, $x (1 \dots n)$ – независимые переменные (значения факторных признаков). Статистическая значимость различий центроидов оценивалась с помощью λ Уилкса. Эффективность модели определялась по чувствительности, специфичности и доле верных предсказаний. Диагностическая значимость признаков оценивалась через ROC-анализ с расчётом AUC, стандартной ошибки, 95% ДИ и p-значения. Для анализа связи между количественными переменными с ненормальным распределением применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ),

статистическая значимость оценивалась t-критерием. Значения p интерпретировались по шкале Чеддока.

Прогностическая модель зависимости количественной переменной от факторов строилась с помощью парной или множественной линейной регрессии: $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n + \varepsilon$, где y – результирующий количественный признак, β_0 – константа, $\beta_1 \dots \beta_n$ – коэффициенты регрессии, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, ε – остаток. Связь оценивалась по коэффициенту корреляции r_{xy} и коэффициенту детерминации R^2 . Для оценки риска бинарного исхода применялась логистическая регрессия: $\text{Логит}(p/(1-p)) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$, где p – вероятность отнести пациента к той или иной группе, β_0 – свободный член (intercept), $\beta_1 \dots \beta_n$ – коэффициенты регрессии, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале. Для прогнозирования диагноза использовался метод «случайного леса» (Random Forest), основанный на ансамбле решающих деревьев. Эффективность моделей оценивалась по чувствительности, специфичности, точности и AUC. Сравнение парных выборок проводилось с помощью W-критерия Уилкоксона, сравнение связанных долей с помощью теста МакНемара.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ

На 1 этапе исследования, основываясь на имеющихся данных о структуре заболеваний, целевой группой изучения, определены поздние недоношенные и доношенные новорождённые с наиболее распространёнными причинами ДН в родильном зале – ТТН и ВП.

3.1 Диагностика на основе факторов риска и классических методов обследования

Для определения факторов риска и возможностей дифференциальной диагностики изучаемых заболеваний проведён сравнительный анализ перинатальных данных и исходных характеристик новорождённых в группах ТТН, ВП и здоровых (табл. 3.1). Выявлено, что в группе пациентов с ТТН в отличие от здоровых детей отмечается более высокая частота сахарного диабета, в том числе ГСД у матерей (64 (45,1%) против 13 (26,0%), $p=0,018$), кесарева сечения (90 (63,4%) против 11 (22,0%), $p<0,001$), а также более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($p<0,001$ в обоих случаях).

В группе ВП, в отличие от здоровых новорождённых, матерям статистически значимо чаще был установлен диагноз хориоамнионит (6 (10,3%) против 0, $p=0,029$), а дети чаще рождались путём кесарева сечения (31 (53,4% против 11 (22,0%), $p=0,002$). Пациенты с ВП имели статистически значимо меньшую массу тела при рождении (3015 [2720; 3370] против 3285 [2907; 3520] г, $p=0,025$), а также более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ($p<0,001$ в обоих случаях).

При сравнении пациентов групп ТТН и ВП выявлено, что в группе ВП статистически значимо чаще устанавливался диагноз хориоамнионит у матери (6 (10,3%) против 3 (2,1%), $p=0,019$). Частота таких факторов риска врождённой инфекции как длительный безводный период и носительство матерями пациентов СГБ была сопоставима в группах ($p>0,05$). Также в анамнезе беременности и родов

не обнаружено статистически значимых различий по частоте многоплодных беременностей, сахарного диабета, дистресса плода и родоразрешений путём кесарева сечения ($p>0,05$). Исходные характеристики пациентов не имели статистически значимых различий относительно ГВ, признака доношенного срока беременности, пола, массы тела при рождении, а также оценками по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения ($p>0,05$). По шкале Доунс были оценены доношенные дети – 103 ребёнка в группе ТТН и 43 в группе ВП, а по шкале Сильверман недоношенные новорождённые – 39 и 15 детей соответственно. Статистически значимой разницы в исходной оценке по шкалам при развитии ДН не выявлено между группами сравнения ($p>0,05$).

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ анамнеза беременности, родов и исходных характеристик пациентов групп ТТН (n=142), ВП (n=58) и здоровых новорождённых группы контроля (n=50)

Показатели	Группа ТТН (n=142) абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Группа ВП (n=58) абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Группа контроля (n=50) абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	p (ТТН-контроль) / p (ВП-контроль) / p (ТТН-ВП)
<i>Анамнез беременности и родов</i>				
Многоплодная беременность двойней (n)	10 (7,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,334 / 0,949 / 0,066
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	64 (45,1)	21 (36,2)	13 (26,0)	0,018* / 0,255 / 0,250
Длительный безводный период (n)	4 (2,8)	4 (6,9)	1 (2,0)	1,000 / 0,455 / 0,233
Мать носитель СГБ (n)	11 (7,7)	4 (6,9)	6 (12,0)	0,535 / 0,563 / 0,549
Хориоамнионит (n)	3 (2,1)	6 (10,3)	0 (0,0)	0,709 / 0,029* / 0,019*
Дистресс плода (n)	34 (23,9)	9 (15,5)	11 (22,0)	0,932 / 0,538 / 0,188
Кесарево сечение (n)	90 (63,4)	31 (53,4)	11 (22,0)	<0,001* / 0,002* / 0,192
<i>Исходные характеристики пациентов</i>				
Гестационный возраст (недель)	37 [36; 39]	37 [36; 38]	38 [37; 39]	0,077 / 0,055 / 0,723
Доношенный ребёнок (n)	103 (72,5)	43 (74,1)	41 (82,0)	0,255 / 0,455 / 0,817
Мужской пол (n)	85 (59,9)	33 (56,9)	22 (44,0)	0,076 / 0,182 / 0,699
Масса тела при рождении (г)	3160 [2740; 3480]	3015 [2720; 3370]	3285 [2907; 3520]	0,172 / 0,025* / 0,194
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	7 [6; 7]	7 [6; 7]	8 [7; 8]	<0,001* / <0,001* / 0,764
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [7; 8]	8 [7; 8]	9 [9; 9]	<0,001* / <0,001* / 0,677

Первичная оценка по шкале Доунс (баллы), n=103/43	4 [3; 4]	4 [3; 4]	—	0,280
Первичная оценка по шкале Сильверман (баллы), n=39/15	3 [3; 4]	4 [3; 4]	—	0,445

Примечание: здесь и далее, * – различия статистически значимы, СГБ – гемолитический стрептококк группы В

Далее методом логистической регрессии был оценен вклад перинатальных факторов в развитие ТТН и разработана простая прогностическая модель на основе значимых факторов риска. В результате анализа получены данные, что мужской пол увеличивает риск ТТН примерно в 2,2 раза (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07-4,52; $p=0,032$), сахарный диабет, в том числе ГСД у матери также увеличивает риск примерно в 2 раза (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,07-4,52), но $p=0,064$ на грани значимости. Кесарево сечение существенно увеличивает риск – почти в 6,4 раза (ОШ 6,39; 95% ДИ 2,94-13,87; $p<0,001$) и является самым значимым фактором (табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Вклад перинатальных факторов в развитие ТТН

Переменная	Коэффициент (b)	ОШ	95% ДИ	p
const	-0,391	0,68	0,36-1,27	0,225
Мужской пол	0,789	2,20	1,07-4,52	0,032*
Сахарный диабет, в том числе ГСД	0,726	2,07	0,96-4,46	0,064
Кесарево сечение	1,854	6,39	2,94-13,87	< 0,001*

Рассчитана формула вероятности прогноза развития ТТН после родов на основании анализируемых факторов с AUC 77,0%, с чувствительностью 53,8% и специфичностью 78,3%:

$$\text{logit}(P) = -0,391 + 0,789 \times \text{мужской пол} + 0,726 \times \text{ГСД} + 1,854 \times \text{кесарево сечение}$$

$$\text{Вероятность ТТН: } 1 - P(\text{ТТН}) = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(P)})$$

Вычислены предельные эффекты факторов риска развития ТТН: мужской пол даёт прирост вероятности ТТН в абсолютных процентах +15,2 % (при переходе от 0 к 1), сахарный диабет у матери +14,0 % и родоразрешение путём кесарева сечения +35,7 %. Стоит отметить, что анализ тех же критериев методом

«случайного леса» показал меньшую AUC 70%, чувствительность и специфичность в прогнозе ТТН (41,2% и 75,4% соответственно).

Для пояснения разработанной формулы прогноза ТТН приведены несколько клинических примеров.

Пример клинического случая 1. Пациент: мальчик (1), сахарный диабет у матери (1), рождён путём кесарева сечения (1). Формула логита: $\text{logit}(P) = -0,391 + (0,789) \times 1 + (0,726) \times 1 + (1,854) \times 1$. Промежуточные вычисления: $\text{logit}(P) = -0,391 + 0,789 + 0,726 + 1,854 = 2,978$. Теперь переводим логит в вероятность: $P(\text{ТТН}) = 1 / (1 + e^{-2,978}) \approx 1 / (1 + 0,0509) = 1 / 1,0509 = 0,952$. Итог: прогнозируемая вероятность развития ТТН $\approx 95,2 \%$.

Пример клинического случая 2. Пациент: девочка (0), от матери с ГСД (1), родоразрешение путём кесарева сечения (1). Формула логита: $\text{logit}(P) = -0,391 + (0,789) \times 0 + (0,726) \times 0 + (1,854) \times 1 = -0,391 + 0 + 0 + 1,854 = 1,463$. Переводим логит в вероятность: $P(\text{ТТН}) = 1 / (1 + e^{-1,463}) \approx 1 / (1 + 0,231) = 0,812$. Итог: прогнозируемая вероятность ТТН $\approx 81,2 \%$.

Пример клинического случая 3. Пациент: мальчик (1), от матери без сахарного диабета (0), самостоятельных родов (0). Формула логита: $\text{logit}(P) = -0,391 + (0,789) \times 1 + (0,726) \times 0 + (1,854) \times 0 = -0,391 + 0,789 + 0 + 0 = 0,398$. Переводим логит в вероятность: $P(\text{ТТН}) = 1 / (1 + e^{-0,398}) \approx 1 / (1 + 0,672) = 0,598$. Итог: прогнозируемая вероятность ТТН $\approx 59,8 \%$.

По данным проведённого анализа, при ВП, аналогично ТТН, мы видим высокую частоту родоразрешений путём кесарева сечения с ОШ развития ВП 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p=0,002$. Однако, выделив уникальный фактор риска – хориоамнионит, рассчитано, что при его наличии в диагнозе матери, ОШ развития ВП составляет 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9, $p=0,029$.

Построена бинарная логистическая модель для прогноза ВП по данным критериям:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ где } z = -0,311354 + 1,119671 \times \text{хориоамнионит} + 1,130344 \times \text{кесарево сечение}.$$

Для порога 0,5 показатели AUC 67,8%, чувствительности 56,9% и специфичности 78,0%. Для пояснения разработанной формулы прогноза ВП приведены несколько клинических примеров.

Пример клинического случая 1. Оба фактора риска отсутствуют: хориоамнионит (0); кесарево сечение (0). $z = -0,311354 \rightarrow p = 0,4228$. Итог: прогнозируемая вероятность ВП $\approx 42,3 \%$.

Пример клинического случая 2. Хориоамнионит есть (1), самостоятельные роды (0). $z = -0,311354 + 1,119671 = 0,808317 \rightarrow p = 0,6918$. Итог: прогнозируемая вероятность ВП $\approx 69,2 \%$.

Пример клинического случая 3. Оба фактора риска присутствуют: хориоамнионит (1), кесарево сечение (1). $z = -0,311354 + 1,119671 + 1,130344 = 1,938661 \rightarrow p = 0,8742$. Итог: прогнозируемая вероятность ВП $\approx 87,4 \%$.

С целью определения маркеров инфекционного процесса выполнен сравнительный анализ лабораторных показателей групп исследования, представленный в таблице 3.3. Методология проведения лабораторных обследований подробно описана в главе №2 «Материалы и методы исследования». Результаты КОС демонстрировали тенденцию к метаболическому ацидозу и пограничный с гиперкапнией уровень pCO_2 . Статистическая разница в показателях pH , pCO_2 и BE в группах не выявлена ($p > 0,05$). Число лейкоцитов и тромбоцитов находилось в пределах нормы для новорождённых детей и статистически значимо не различалось в группах ($p > 0,05$). Уровень СРБ в группе ТТН (0,9 [0,5; 2,1] мг/л) и в группе ВП (1,2 [0,5; 3,1] мг/л) не указывал на наличие инфекционного процесса и статистически значимо не различался ($p = 0,099$). В группе ТТН, определение уровня ПКТ реализовано у 16 детей, которое показало статистически значимо меньшее значение в отличие от уровня ПКТ у детей группы ВП (0,5 [0,1; 0,8] против 2,0 [0,4; 6,2] нг/мл, $p = 0,003$). Однако диагностически значимый уровень ПКТ $\geq 2,5$ нг/мл выявлен только у одного ребёнка с ТТН (0,7%) и у 26 (44,8%) детей с ВП ($p < 0,001$). У пациентов с ТТН при бактериологических исследованиях рост флоры не определялся. В группе ВП у 5 обнаружены бактерии одновременно в крови и

отделяемом трахеи: по 2 случая СГБ, и кишечной палочки и один случай золотистого стафилококка.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ результатов лабораторных исследований пациентов группы ТТН (n=142) и группы ВП (n=58)

Показатели	Группа ТТН (n=142) абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Группа ВП (n=58) абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	p
pH в течение 1 ч после развития ДН	7,28 [7,22; 7,35]	7,28 [7,24; 7,33]	0,883
pCO ₂ в течение 1 ч после развития ДН (мм.рт.ст.)	44,5 [37; 53]	45 [35; 54]	0,991
ВЕ в течение 1 ч после развития ДН («-»)	5 [3; 7]	5 [4; 7]	0,672
Лейкоциты в первые 6-12 ч жизни (10 ⁹ /л)	19 [15; 22]	18 [14; 22]	0,393
Тромбоциты в первые 6-12 ч жизни (10 ⁹ /л)	224 [184; 273]	237 [197; 284]	0,218
СРБ в первые 6-12 ч жизни (мг/л), n=142/58	0,9 [0,5; 2,1]	1,2 [0,5; 3,1]	0,099
ПКТ в первые 48-72 ч жизни (нг/мл), n=16/58	0,5 [0,1; 0,8]	2,0 [0,4; 6,2]	0,003*
ПКТ ≥ 2,5 нг/мл (n), n=16/58	1 (0,7)	26 (44,8)	<0,001*
Выявление бактерии в микробиологическом исследовании крови (n), n=10/58	0 (0,0)	5 (8,6)	0,758
Выявление бактерии в микробиологическом исследовании отделяемого трахеи (n), n=6/36	0 (0,0)	5 (13,8)	0,771

Примечание: pH - водородный показатель, ДН – дыхательная недостаточность, pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови, ВЕ – избыток (дефицит) оснований, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин.

Сравнительный анализ характеристик терапии (табл. 3.4) показал, что у большинства пациентов обеих групп ДН развивалась в родильном зале с потребностью проведения СРАР (132 (93,0%) против 51 (87,9%), p=0,247). Продолжительность VinCPAP в ОРИТН была сопоставимой (p=0,320). Пациентам группы ВП чаще выполнялась респираторная поддержка методом ИВЛ в момент УЗ и NIRS исследования лёгких (4 (5,1%) против 0, p=0,008), была выше общая частота ИВЛ (36 (62,1%) против 6 (4,2%), p<0,001), в том числе частота ВЧИВЛ (14 (24,1%) против 0, p<0,001) и продолжительность ИВЛ (41,5 [17; 82] против 14 [10; 21] ч, p=0,023). Антибактериальная терапия закономерно осуществлялась всем детям группы ВП (58 (100,0%) против 10 (7,0%)) с большей продолжительностью (5 [5; 7] против 3 [3; 3] суток) в отличие от детей группы ТТН, с уровнем значимости p<0,001 в обоих случаях.

Анализируя частоту диагнозов ЦП, обнаружено, что частота перивентрикулярной ишемии (ПВИ) по данным НСГ не различалась в группах и определялась почти у всех пациентов ($p=0,364$), однако в группе ТТН чаще выявлялась ПВИ лёгкой и средней степени тяжести (135 (95,1%) против 47 (81,0%), $p=0,002$) и реже тяжёлой степени (5 (3,5%) против 11 (19,0%), $p=0,001$) в отличие от детей группы ВП. Общее число ВЖК и ВЖК 1-й степени по НСГ статистически значимо чаще выявлялось в группе ВП (17 (29,3%) против 57 (12,0%), $p=0,003$), а ВЖК 2-й степени зарегистрировано у одного пациента, относящегося к группе ТТН без статистически значимой разницы ($p=0,710$). Частота ЦИ при выписке из перинатального центра была статистически значимо выше в группе ВП (53 (91,4%) против 94 (66,2%), $p<0,001$). Синдром утечки воздуха – пневмоторакс зарегистрирован у 2 (1,4%) пациентов группы ТТН (только у доношенных) и в десять раз чаще в группе ВП – у 8 (13,8%) детей (5 (62,5%) у доношенных и 3 (37,5%) случая у недоношенных), $p=0,002$. Таким образом ОР развития пневмоторакса у пациентов с ВП составляет 9,79; 95% ДИ 2,14-44,73.

Большинство пациентов обеих групп из родильного зала были переведены в ОРИТН с большим числом в группе ТТН (132 (93,0%) против 48 (82,2%), $p=0,029$). Все пациенты группы ВП были госпитализированы в ОПН (58 (100,0%) против 96 (67,6%)) с большей продолжительностью лечения в условиях ОРИТН (3 [1,5; 5] против 1 [0,5; 1] суток) и общей продолжительностью госпитализации (17 [12; 19] против 9 [5; 13] суток) с уровнем значимости $p<0,001$ во всех случаях.

Таблица 3.4 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительности госпитализации пациентов группы ТТН ($n=142$) и группы ВП ($n=58$)

Показатели	Группа ТТН ($n=142$) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / (Min - Max)	Группа ВП ($n=58$) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / (Min - Max)	p
<i>Особенности терапии</i>			
СРАР в родильном зале (n)	132 (93,0)	51 (87,9)	0,247
Продолжительность VinCPAP в ОРИТН (ч), $n=142/56$	6 [4; 9]	6,5 [2,5; 18]	0,320
ИВЛ в момент исследования (n)	0 (0,0)	4 (5,1)	0,008*

ИВЛ в ОРИТН (n)	6 (4,2)	36 (62,1)	<0,001*
ВЧИВЛ в ОРИТН (n)	0 (0,0)	14 (24,1)	<0,001*
Общая продолжительность ИВЛ в ОРИТН (ч), n=6/36	14 [10; 21]	41,5 [17; 82]	0,023*
АБТ (n)	10 (7,0)	58 (100,0)	<0,001*
Продолжительность АБТ (сут), n=10/58	3 [3; 3]	5 [5; 7]	<0,001*
<i>Диагнозы новорождённых</i>			
По НСГ ПВИ (n)	140 (98,6)	58 (100,0)	0,364
– ПВИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	135 (95,1)	47 (81,0)	0,002*
– ПВИ тяжёлой степени тяжести (n)	5 (3,5)	11 (19,0)	0,001*
По НСГ ВЖК (n), в том числе	58 (12,7)	17 (29,3)	0,005*
– ВЖК 1 степени (n)	57 (12,0)	17 (29,3)	0,003*
– ВЖК 2 степени (n)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,710
Ишемия головного мозга, P91.0 (n)	94 (66,2)	53 (91,4)	<0,001*
Синдром утечки воздуха (n)	2 (1,4)	8 (13,8)	0,002*
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родильного зала в ОРИТН (n)	132 (93,0)	48 (82,2)	0,029*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [0,5; 1]	3 [1,5; 5]	<0,001*
Госпитализирован в ОПН (n)	96 (67,6)	58 (100,0)	<0,001*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	9 [5; 13]	17 [12; 19]	<0,001*

Примечание: здесь и далее, СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях (англ., Continuous Positive Airway Pressure); BinСРАР – биназальный СРАР; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ВЧИВЛ – высокочастотная ИВЛ; ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых; АБТ – антибактериальная терапия; НСГ – нейросонография; ПВИ – перивентрикулярная ишемия; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ОПН – отделение патологии новорождённых.

Проведённое исследование позволило комплексно оценить клиничко-анамнестические и лабораторные особенности новорождённых с ТТН и ВП. На основании анализа пренатальных данных были выявлены значимые факторы риска, ассоциированные с развитием каждого из заболеваний, что послужило основой для разработки формул прогноза предполагаемого диагноза уже на этапе первичного обследования новорождённого.

Изучение лабораторных показателей показало, что большинство стандартных параметров не обладают достаточной специфичностью для дифференциальной диагностики ТТН и ВП. Исключением стал уровень ПКТ, повышение которого было характерно преимущественно для ВП. Дополнительный анализ течения заболевания, особенностей респираторной терапии, частоты церебральных повреждений, длительности и структуры госпитализации показал более тяжёлое клиническое течение ВП по сравнению с ТТН. Пациенты с ВП чаще

нуждались в более интенсивных методах респираторной поддержки и имели длительный период восстановления.

Таким образом, полученные данные подчёркивают значение комплексного подхода к диагностике и прогнозированию респираторных нарушений у новорождённых. Выявление пренатальных факторов риска позволяют повысить точность ранней дифференциальной диагностики, а анализ клинических исходов подтверждает необходимость патогенетически ориентированной терапии, учитывающей различия в тяжести и характере течения ТТН и ВП

3.2 Определение показателей УЗИ и NIRS лёгких здоровых и детей с дыхательными нарушениями, оценка связей между признаками

Следуя протоколу исследования, пациентам с ТТН и ВП проведены инструментальные обследования последовательно методами УЗИ и NIRS лёгких, а здоровым новорождённым только NIRS. Выполнено сложение баллов, полученных по результатам УЗИ с 4-х диагностических точек и показателей rSO_2 с тех же 4-х диагностических точек для каждого пациента.

При анализе результатов NIRS получена статистически значимая разница rSO_2 при сравнении показателей со всех диагностических точек во всех группах пациентов с ТТН, ВП и здоровых новорождённых ($p < 0,001$ во всех случаях). Наиболее высокие показатели зарегистрированы у здоровых детей, более низкие у пациентов с ТТН, и самые низкие значения rSO_2 у детей с ВП (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Сравнительный анализ данных rSO_2 методом NIRS у пациентов группы ТТН (n=142), ВП (n=58) и здоровых детей группы контроля (n=50)

Показатели	Группа ТТН (n=142) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M \pm SD / (min - max)	Группа ВП (n=58) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M \pm SD / (min - max)	Группа контроля (n=50) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M \pm SD / (min - max)	p
rSO_2 боковая точка справа (%)	83 [79; 86] / 82,5 \pm 5,0 / (79-86)	77 [74; 79] / 75,8 \pm 4,3 / (61-83)	94 [92; 97] / 94,5 \pm 3,3 / (89-100)	< 0,001*
rSO_2 боковая точка слева (%)	83 [80; 86] / 82,9 \pm 4,9 / (68-98)	77 [74; 79] / 76,2 \pm 4,4 / (61-87)	95 [91; 96] / 94,1 \pm 3,2 / (89-99)	< 0,001*
rSO_2 задняя точка справа (%)	80 [76; 83] / 79,7 \pm 5,6 / (62-95)	75 [72; 78] / 74,6 \pm 4,0 / (63-84)	94 [91; 98] / 94,4 \pm 3,8 / (89-100)	< 0,001*

rSO ₂ задняя точка слева (%)	80 [76; 84] / 80,2±5,5 / (63-97)	75 [72; 79] / 75,1±4,5 / (65-85)	96 [93; 98] / 95,5±3,3 / (89-100)	< 0,001*
rSO ₂ лёгких сумма (%)	324 [313; 337] / 325±17,3 / (277-378)	304 [294; 313] / 301±14,3 / (252-328)	379 [374; 383] / 378,5±6,4 / (364-391)	< 0,001*

Примечание: здесь и далее, rSO₂ – регионарная сатурация кислорода в лёгких

При анализе показателей NIRS у здоровых новорождённых в подгруппах доношенных и поздних недоношенных не выявлено статистически значимых различий показателей rSO₂ во всех диагностических точках и сумме % (табл. 3.6).

Таблица 3.6 – Сравнительный анализ данных NIRS у здоровых доношенных (n=41) и поздних недоношенных (n=9) новорождённых группы контроля

Показатели	Подгруппа здоровых доношенных (n=41) абс, (%) / Me [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	Подгруппа здоровых недоношенных (n=9) абс, (%) / Me [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	p
rSO ₂ боковая точка справа (%)	94 [92; 97] / 94,4±3,3 / (89-100)	95 [92; 97] / 94,9±3,6 / (89-100)	0,676
rSO ₂ боковая точка слева (%)	94 [91; 97] / 93,9±3,3 / (89-99)	95 [95; 96] / 95,1±2,7 / (91-99)	0,328
rSO ₂ задняя точка справа (%)	95 [91; 98] / 94,7±3,9 / (89-100)	92 [91; 94] / 93,1±3,4 / (89-100)	0,304
rSO ₂ задняя точка слева (%)	97 [93; 98] / 95,4±3,4 / (89-100)	96 [94; 98] / 95,9±3,3 / (90-100)	0,761
rSO ₂ лёгких сумма (%)	378 [373; 384] / 378,4±6,9 / (364-391)	380 [378; 381] / 379,0±2,7 / (373-382)	0,960

При сравнительном анализе данных пациентов групп ТТН и ВП обнаружено, что в группе ВП сумма баллов по УЗИ была в 2 раза выше (4 [4; 6] против 2 [1; 4] баллов, p<0,001). Паттерн ДТЛ лёгкого был выявлен только у пациентов с ТТН в 79% случаев (p<0,001). В семь раз чаще у пациентов группы ВП обнаруживался УЗ паттерн консолидация лёгких (21 (36,2%) против 7 (4,9%), p<0,001). По данным рентгенографии ОГК обнаружено отсутствие статистически значимой разницы по анализируемым критериям – выпот в междолевых щелях (p=0,627) и единичные случаи регистрации очаговых изменений в лёгких (p=0,093), таблица 3.7. Выявлена статистически значимая разница в показателях FiO₂ в момент проведения обследования, с более высокими показателями в группе ВП (21 [21; 30] / 26,1±7,3 / (21-50) % против 21 [21; 21] / 22,9±3,8 / (21-40) %, p<0,001).

Таблица 3.7 – Сравнительный анализ данных УЗИ, рентгенологического исследования лёгких и FiO_2 пациентов групп ТТН (n=142) и ВП (n=58)

Показатели	Группа ТТН (n=142) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	Группа ВП (n=58) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	p
Данные УЗИ лёгких			
УЗИ лёгких сумма (баллы)	2 [1; 4] / 2,6±1,7 / (0-8)	4 [4; 6] / 4,9±2,6 / (0-12)	< 0,001*
«Двойная точка лёгкого» (n)	117 (79,0)	0 (0,0)	< 0,001*
Консолидации лёгких (n)	7 (4,9)	21 (36,2)	< 0,001*
Данные рентгенологического обследования ОГК			
Выпот в междолевых щелях (n)	23 (16,1)	7 (12,0)	0,627
Очаговые изменения (n)	1 (0,6)	3 (5,1)	0,093

Далее проведён сравнительный анализ в исследуемых группах ТТН и ВП после разделения их на подгруппы доношенных и поздних недоношенных. В подгруппах пациентов с ТТН не выявлено статистически значимых различий по сумме баллов УЗИ лёгких и частоте зарегистрированных консолидаций лёгких по результатам УЗИ ($p>0,05$), таблица 3.8. Однако частота определения УЗ паттерна ДТЛ оказалась статистически значимо выше в группе доношенных детей с ТТН в отличие от поздних недоношенных с ТТН (90 (87,3%) против 27 (69,2%), $p=0,012$). При анализе результатов исследования NIRS лёгких статистически значимые различия выявлены только для задней точки справа, где rSO_2 в подгруппе доношенных с ТТН была выше (80 [77; 84] % против 79 [74; 81] %, $p=0,033$).

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ данных УЗИ и NIRS у пациентов с ТТН подгрупп доношенных (n=103) и поздних недоношенных (n=39)

Показатели	Подгруппа доношенных с ТТН (n=103) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	Подгруппа недоношенных с ТТН (n=39) абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	p
УЗИ лёгких сумма (баллы)	2 [2; 4] / 2,6±1,6 / (0-7)	4 [0; 4] / 2,5±2,0 / (0-8)	0,829
«Двойная точка лёгкого» (n)	90 (87,3)	27 (69,2)	0,012*
Консолидации лёгких (n)	5 (4,8)	2 (5,1)	0,947
rSO_2 боковая точка справа (%)	83 [79; 86] / 82,8±5,0 / (70-95)	83 [79; 84] / 82,0±5,1 / (70-97)	0,384
rSO_2 боковая точка слева (%)	83 [79; 87] / 83,1±4,9 / (68-98)	82 [80; 85] / 82,6±4,8 / (70-95)	0,515
rSO_2 задняя точка справа (%)	80 [77; 84] / 80,4±5,5 / (64-91)	79 [74; 81] / 78,3±5,9 / (62-95)	0,033*

rSO ₂ задняя точка слева (%)	81 [77; 84] / 80,7±5,4 / (63-97)	79 [74; 83] / 79,1±5,7 / (67-93)	0,110
rSO ₂ лёгких сумма (%)	325 [316; 338] / 326±17,4 / (278-370)	322 [310; 333] / 322±17,8 / (277-378)	0,116

В подгруппах пациентов с ВП не выявлено статистически значимых различий по всем исследуемым показателям у доношенных и поздних недоношенных детей (табл. 3.9).

Таблица 3.9 – Сравнительный анализ данных УЗИ и NIRS у доношенных (n=43) и поздних недоношенных (n=15) пациентов группы ВП

Показатели	Подгруппа доношенных с ВП (n=43) абс, (%) / Me [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	Подгруппа недоношенных с ВП (n=15) абс, (%) / Me [Q1; Q3] / M±SD / (min - max)	p
УЗИ лёгких сумма (баллы)	4 [4; 6] / 5,1±2,9 / (0-12)	4 [3; 6] / 4,4±1,7 / (2-7)	0,548
«Двойная точка лёгкого» (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Консолидации лёгких (n)	15 (34,8)	6 (40,0)	0,966
rSO ₂ боковая точка справа (%)	76 [73; 79] / 75,5±4,5 / (61-83)	77 [74; 80] / 76,8±3,7 / (71-81)	0,322
rSO ₂ боковая точка слева (%)	77 [73; 79] / 76,1±4,8 / (61-87)	76 [74; 79] / 76,5±3,4 / (72-83)	0,858
rSO ₂ задняя точка справа (%)	75 [72; 78] / 74,5±4,3 / (63-84)	75 [72; 78] / 75,1±3,3 / (70-80)	0,669
rSO ₂ задняя точка слева (%)	76 [71; 79] / 74,8±4,8 / (65-85)	75 [73; 78] / 76,0±3,5 / (69-82)	0,443
rSO ₂ лёгких сумма (%)	303 [291; 312] / 300±15,5 / (278-370)	305 [296; 313] / 304±10,2 / (277-378)	0,551

С целью изучения связей между признаками в группах ТТН и ВП, использован расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). При анализе определено, что в группе ТТН связь между суммой баллов по УЗИ и суммой показателей rSO₂ практически отсутствует (ρ= +0,032, p=0,702), а в группе ВП напротив, выявлена умеренная обратная связь (ρ= –0,342, p=0,009). При анализе взаимосвязи данных признаков всех пациентов обеих групп обнаружена слабая, но статистически значимая обратная связь между УЗИ и NIRS (ρ= –0,281, p<0,001). Объединение групп сгладило эффект, поскольку одна из групп не имеет выраженной связи между переменными.

Чтобы формально проверить, влияет ли принадлежность к группе на связь между УЗИ и NIRS, мы построили модель множественной линейной регрессии с

взаимодействием: $NIRS = \beta_0 + \beta_1 \times \text{УЗИ} + \beta_2 \times \text{Группа} + \beta_3 \times (\text{УЗИ} \times \text{Группа}) + \varepsilon$.
Значения коэффициентов формулы представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Значения коэффициентов формулы

Коэффициент	Значение	Интерпретация
β_0 (Intercept)	314,84	Средний NIRS при УЗИ = 0 в группе ВП
β_1 (УЗИ)	-2,60	Каждый балл УЗИ снижает NIRS в группе ВП
β_2 (Группа ТТН)	+9,96	Пациенты из группы ТТН имеют на ~10 выше NIRS при УЗИ = 0
β_3 (УЗИ × Группа ТТН)	+2,88	Связь между УЗИ и NIRS в ТТН сильнее на 2,88 по сравнению с ВП
ε	Среднее значение ε по всем наблюдениям всегда ≈ 0 , т.к. линейная регрессия минимизирует сумму квадратов ошибок	Остаток или ошибка модели, показывает, насколько предсказанное моделью значение NIRS отличается от фактического значения у конкретного пациента.

β_1 (УЗИ): 0,28 ($p = 0,72$) – в группе ТТН нет значимой связи.

β_3 (УЗИ × Группа): -2,88 ($p=0,010$) – в группе ВП эффект УЗИ существенно отличается, т.е. при увеличении суммы УЗИ на 1 балл, сумма показателей NIRS снижается на ~2,6 единицы. R^2 модели (коэффициент детерминации) = 0,334 – модель объясняет 33% вариации NIRS. Итоговые модели по группам:

— группа ВП: $NIRS = 314,84 - 2,60 \times \text{УЗИ}$;

— группа ТТН: $NIRS = 324,80 + 0,28 \times \text{УЗИ}$.

Таким образом, в группе ВП наблюдается выраженное снижение показателей NIRS при росте балльной оценки по УЗИ, а в группе ТТН эта связь практически отсутствует (незначительное повышение). Можно сделать вывод, что эффект УЗИ существенно модифицируется группой – только в группе ВП он статистически значим и отрицателен.

На графике (рис. 3.1) можно видеть две регрессионные линии, построенные отдельно для каждой группы, что визуально подтверждает результаты регрессионного анализа: связь между УЗИ и NIRS присутствует только в группе ВП:

— группа ТТН (красный) – линия почти горизонтальная, что соответствует отсутствию корреляции между УЗИ и NIRS;

— группа ВП (синий) – чётко выраженный нисходящий тренд – при увеличении баллов УЗИ сумма NIRS уменьшается.

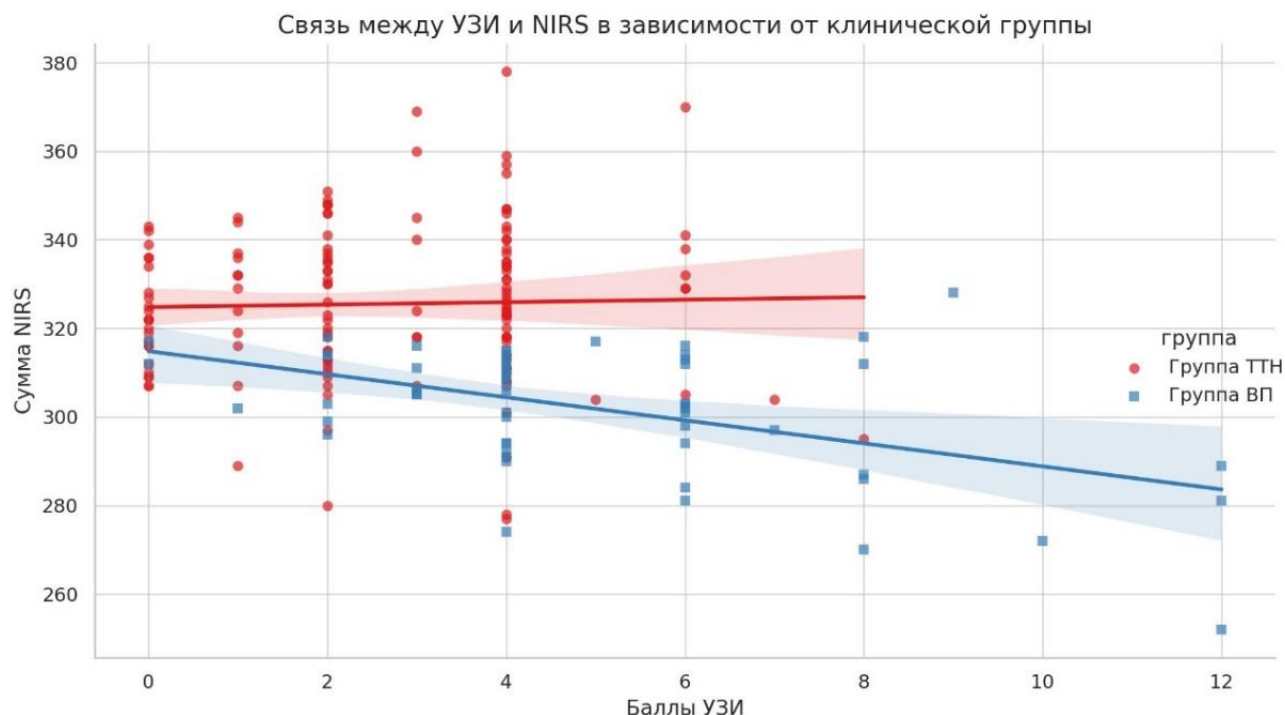


Рисунок 3.1 – График регрессионной модели зависимости NIRS от суммы баллов по УЗИ и принадлежности к группе ТТН или ВП

Далее проведён анализ зависимости FiO_2 от суммы баллов по УЗИ и сумме показателей NIRS по группам. Была построена линейная регрессия с целью определить, зависит ли FiO_2 у пациентов от показателей УЗИ и суммы NIRS. Для этого применены следующие модели отдельно для каждой группы (Группа ТТН, Группа ВП) и общей выборки пациентов обеих групп:

Модель 1: $FiO_2 \sim \text{УЗИ}$

Модель 2: $FiO_2 \sim \text{NIRS}$

Модель 3: $FiO_2 \sim \text{УЗИ} + \text{NIRS}$

В группе ТТН наблюдается слабая, но значимая связь FiO_2 с УЗИ. NIRS не оказывает значимого влияния (табл. 3.11).

Таблица 3.11 – Модели линейной регрессии группы ТТН (n=142)

Модель	Переменные	R ²	Значимые предикторы
Модель 1	УЗИ	0,032	УЗИ (p=0,032)
Модель 2	NIRS	0,000	Нет (p=0,864)
Модель 3	УЗИ + NIRS	0,032	Только УЗИ (p=0,033)

В группе ВП FiO_2 зависит как от УЗИ, так и от NIRS. Обе переменные статистически значимы и совместно дают лучший прогноз (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Модели линейной регрессии группы ВП (n=58)

Модель	Переменные	R ²	Значимые предикторы
Модель 1	УЗИ	0,208	УЗИ (p<0,001)
Модель 2	NIRS	0,212	NIRS (p<0,001)
Модель 3	УЗИ + NIRS	0,282	УЗИ (p=0,024), NIRS (p=0,020)

В объединённой выборке оба предиктора – УЗИ и NIRS оказывают влияние на FiO_2 , однако сила связи, умеренная. Совместная модель даёт более высокое объяснение вариации FiO_2 (табл. 3.13).

Таблица 3.13 – Модели линейной регрессии общая выборка пациентов групп ТТН и ВП (n=200)

Модель	Переменные	R ²	Значимые предикторы
Модель 1	УЗИ	0,161	УЗИ (p<0,001)
Модель 2	NIRS	0,074	NIRS (p<0,001)
Модель 3	УЗИ + NIRS	0,181	УЗИ (p<0,001) и NIRS (p=0,031)

Результаты инструментального этапа исследования показали высокую диагностическую ценность сочетанного применения УЗИ и NIRS лёгких у новорождённых с ТТН и ВП. Показатели rSO_2 достоверно различались между группами: наибольшие у здоровых детей, ниже при ТТН и минимальные при ВП, что отражает степень выраженности дыхательных нарушений. По данным УЗИ, при ВП отмечалась вдвое большая сумма баллов и значительно более частое выявление консолидаций, тогда как паттерн ДТЛ лёгкого характерен преимущественно для ТТН. Различий по рентгенологическим критериям не выявлено, что подчёркивает большую чувствительность УЗИ и NIRS. Корреляционный и регрессионный анализы показали, что при ВП существует отрицательная связь между тяжестью ультразвуковых изменений и снижением регионарной оксигенации, тогда как при ТТН эта зависимость отсутствует. Показатель FiO_2 был выше у пациентов с ВП и зависел от данных УЗИ и NIRS.

Таким образом, сочетанное использование УЗИ и NIRS позволяет объективно оценить степень дыхательных нарушений и дифференцировать ТТН и

ВП на основании их патогенетических различий, что повышает точность диагностики и информативность мониторинга состояния новорождённых.

3.3 Влияние положения тела на динамику УЗ-картины лёгких при ТТН

Пациентов в исследовании можно охарактеризовать следующими данными: мальчиков 19 (63,3%); гестационный возраст 38,0 [37,0; 39,0], $38,1 \pm 1,4$; доношенных пациентов 27 (90,0%); масса тела при рождении 3270,0 [2952,5; 3622,5], $3318,1 \pm 551,4$ г; оценка по шкале Апгар на 1й мин 7,0 [6,0; 7,0], $6,7 \pm 1,2$ баллов; оценка по шкале Апгар на 5й мин 8,0 [8,0; 8,0], $8,0 \pm 0,7$ баллов; родоразрешение путём кесарева сечения 19 (63,3%); СРАР родильном зале проведён всем 30 (100,0%) детям; продолжительность госпитализации в ОРИТН 0,5 [0,5; 1,0], $0,8 \pm 0,5$ суток; общая продолжительность госпитализации 7,0 [5,0; 9,0], $7,2 \pm 2,5$ суток.

Выполнен сравнительный анализ двух последовательных УЗИ (УЗИ-1 и УЗИ-2), а полученные данные продемонстрировали следующие изменения, представленные в таблице 3.14. По показателям использования респираторной поддержки достоверных изменений не зафиксировано ($p=1,000$): на ИВЛ при первом исследовании был один ребёнок, но в течение часа один из детей, находившихся на СРАР, был интубирован и переведён на ИВЛ. По показателю FiO_2 наблюдалась тенденция к снижению, но без статистически значимой разницы (21,0 [21,0; 28,8] $24,3 \pm 4,8$ (21-40) % против 21,0 [21,0; 24,0] / $22,9 \pm 3,4$ (21-30) %, $p=0,093$), что свидетельствует об улучшении газообмена у части пациентов. В динамике оценок по отдельным зонам УЗИ лёгких были выявлены статистически значимые изменения:

- правая передняя зона – медиана балла повысилась с 0,0 до 1,0 ($p<0,001$);
- левая передняя зона – с 0,0 до 1,0 ($p<0,001$);
- правая боковая зона – снижение среднего с 1,3 до 0,6 ($p<0,001$);
- левая боковая зона – снижение с 1,2 до 0,6 ($p=0,001$);

- правая задняя зона – выраженное снижение медианы с 2 до 0 ($p<0,001$);
- левая задняя зона – аналогично с 2 до 0 ($p<0,001$);

Суммарный балл УЗИ лёгких (по всем зонам) также значимо снизился: с медианы 6,0 [5,0; 9,0] при первом УЗИ и до 3,0 [3,0; 4,0] при втором УЗИ ($p<0,001$), что отражает общее улучшение УЗ картины лёгочной ткани после пребывания пациентов в положении на животе.

При оценке ДТЛ выявлено:

- в целом по факту наличия ДТЛ (суммарно): снижение с 100% до 76,7% ($p=0,016$);
- уменьшение количества пациентов с наличием ДТЛ с 2х сторон: с 90% до 36,6% ($p<0,001$);
- снижение частоты наличия ДТЛ справа: с 96,7% до 56,7% ($p=0,002$);
- слева: с 93,3% до 60,0% ($p=0,006$).

Таблица 3.14 – сравнительный анализ характеристик респираторной терапии и параметров УЗИ лёгких 1 и 2 исследования пациентов с ТГН (n=30)

Показатели	УЗИ-1 абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD (min-max)	УЗИ-2 абс. (%) / Ме [Q1; Q3] / M±SD (min-max)	p
CPAP (n)	29 (96,7)	28 (93,3)	1,000
ИВЛ (n)	1 (3,3)	2 (6,7)	1,000
FiO ₂ (%)	21,0 [21,0; 28,8] / 24,3±4,8 (21-40)	21,0 [21,0; 24,0] / 22,9±3,4 (21-30)	0,093
УЗИ правая передняя (баллы)	0,0 [0,0; 1,0] / 0,5±0,6 (0-2)	1,0 [1,0; 1,0] / 1,1±0,4 (0-2)	<0,001*
УЗИ левая передняя (баллы)	0,0 [0,0; 1,0] / 0,5±0,7 (0-2)	1,0 [1,0; 1,0] / 1,0±0,4 (0-2)	<0,001*
УЗИ правая боковая (баллы)	1,0 [1,0; 2,0] / 1,3±0,6 (0-2)	1,0 [0,0; 1,0] / 0,6±0,7 (0-2)	<0,001*
УЗИ левая боковая (баллы)	1,0 [1,0; 2,0] / 1,2±0,7 (0-2)	1,0 [0,0; 1,0] / 0,6±0,6 (0-2)	0,001*
УЗИ правая задняя (баллы)	2,0 [1,0; 2,0] / 1,7±0,5 (1-2)	0,0 [0,0; 0,8] / 0,3±0,5 (0-2)	<0,001*
УЗИ левая задняя (баллы)	2,0 [1,0; 2,0] / 1,6±0,6 (0-2)	0,0 [0,0; 0,0] / 0,2±0,4 (0-1)	<0,001*
УЗИ сумма (баллы)	6,0 [5,0; 9,0] / 6,7±2,6 (2-11)	3,0 [3,0; 4,0] / 3,9±2,3 (1-11)	<0,001*
Наличие ДТЛ (n)	30 (100,0)	23 (76,7)	0,016*
ДТЛ с 2х сторон	27 (90)	11 (36,6)	<0,001*
ДТЛ справа (n)	29 (96,7)	17 (56,7)	0,002*

ДТЛ слева (n)	28 (93,3)	18 (60,0)	0,006*
---------------	-----------	-----------	--------

Проведён анализ корреляционных связи между балльной оценкой по УЗИ лёгких и фракцией кислорода, необходимой для поддержания целевой сатурации крови в процессе обследования ребёнка. Рассчитаны коэффициенты Спирмена для УЗИ-1 ($\rho=0,591$, $p<0,001$) и УЗИ-2 ($\rho=0,488$, $p=0,006$), которые показали статистически значимую умеренную положительную связь. Для визуализации степени корреляции построены графики зависимости анализируемых показателей для УЗИ-1 и УЗИ-2 (рис. 3.2).

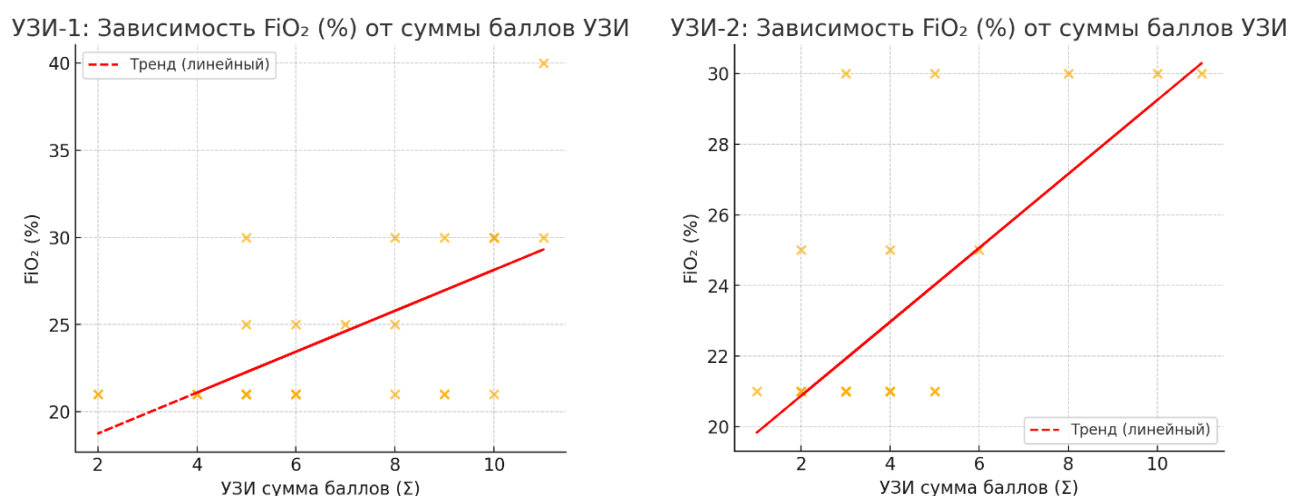


Рис 3.2 – График корреляции между FiO_2 и суммой баллов по УЗИ лёгких в исследованиях УЗИ-1 (слева) и УЗИ-2 (справа)

При анализе корреляционной связи между уровнем FiO_2 и суммой баллов УЗИ по данным двух последовательных обследований (интервал 1 час) не выявлено статистически значимого изменения силы связи (тест Вильямса) $t(27)=0,547$, $p=0,588$.

Таким образом, анализ показал, что положение на животе в течение часа у новорожденных с транзиторным тахипноэ достоверно улучшает ультразвуковые признаки лёгочной аэрации. Наблюдалась динамика УЗ-картины: при смене положения тела баллы аэрации возрастали в нижних (прилежащих к поверхности) отделах лёгких и снижались в верхних. Также отмечалось снижение частоты выявления диагностического паттерна ДТЛ, особенно двустороннего. Кроме того,

выявлена положительная корреляция между баллами по УЗИ и уровнем FiO_2 , что подтверждает клиническую значимость ультразвукового метода.

3.4 Разработка моделей прогноза диагнозов ТТН и ВП

Учитывая выявленные статистически значимые различия в показателях УЗИ и NIRS исследований между пациентами с ТТН и ВП, решено провести разработку моделей дифференциальной диагностики рассматриваемых диагнозов.

Методом дискриминантного анализа выявлены чувствительность и специфичность для каждого изучаемого диагностического метода и для обоих одновременно с целью дифференциальной диагностики ТТН и ВП:

— сумма баллов по УЗИ лёгких показала чувствительность 75,9%, специфичность 57,0%, при этом 62,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений на той же выборке пациентов классифицированы правильно;

— сумма показателей rSO_2 лёгких методом NIRS показала чувствительность 77,6%, специфичность 74,6%, при этом 75,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений на той же выборке пациентов классифицированы правильно;

— при дискриминантном анализе обоих методов диагностики (сумма баллов по УЗИ и сумма показателей rSO_2 лёгких методом NIRS) выявлена чувствительность 81,0%, специфичность 84,5%, при этом 83,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений на той же выборке пациентов классифицированы правильно. Рассчитана дискриминантная функция для суммы баллов по УЗИ и суммы показателей rSO_2 методом NIRS по формуле:

$$d = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \text{const}, \text{ где:}$$

- $a_1 = 0,456$ – расчетный коэффициент функции классификации;
- $a_2 = -0,078$ – расчетный коэффициент функции классификации;
- $\text{const} = 22,867$;
- x_1 – сумма баллов по УЗИ;
- x_2 – сумма показателей rSO_2 лёгких в % методом NIRS.

Применяя рассчитанные значения по данной формуле, будут получены показатели значения d , при этом:

- если $d < 0$, вероятный ТТН;
- если $d > 0$, вероятный ВП.

Проверка представленного диагностического метода перекрёстным способом на той же выборке пациентов (основная выборка, $n=200$) показала свою эффективность в 83,5% случаях.

В ROC анализе получена область под кривой 89,8% с 95 % ДИ 85,4-94,3%, $p < 0,001$. На рисунке 3.3 представлена графическое выражение чувствительности - 86,2%, и специфичности - 84,5% в виде ROC кривых.

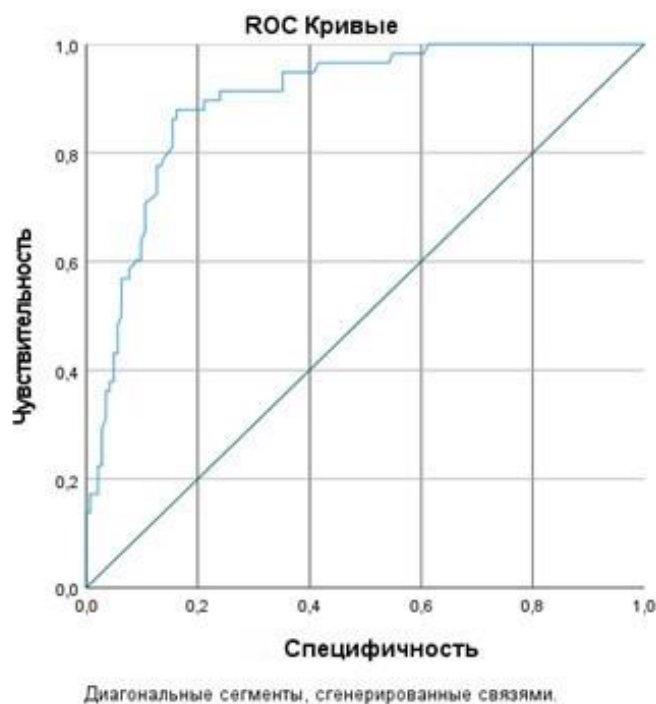


Рисунок 3.3 – ROC кривые при анализе совместного применения двух методов диагностики – УЗИ и NIRS лёгких

В процессе исследования не зарегистрировано повреждения кожи от датчиков NIRS и каких-либо других нежелательных явлений.

С целью практического применения метода прогноза разработан онлайн-калькулятор в таблице Microsoft Office Excel, который можно использовать на персональном компьютере, смартфоне или планшете (рис. 3.4). Проводя обследование, ассистент врача может вносить результаты балльной оценки УЗИ и

NIRS лёгких в соответствующие ячейки таблицы. В ячейке «Дискрим. функция» внесена описанная выше формула, с помощью которой, после внесения всех значений УЗИ (в баллах от 0 до 3-х) и NIRS (в %), в ячейке «Вероятный диагноз», выделенной жёлтым цветом, будут предложены диагнозы ТТН или ВП. Выполнив сканирование QR-кода, с помощью смартфона, можно перейти на облачное хранилище Яндекс Диск или скачать данную таблицу по ссылке https://disk.yandex.ru/i/1Nvk1KUrX-k_4g.

D2	:	✕	✓	f_x	=0,456*B7-0,078*C7+22,867
	A	B	C	D	E
1		УЗИ	NIRS	Дискрим. функция	
2	Бок справа	1	85	-0,827	
3	Бок слева	1	89		
4	Спина справа	2	81		
5	Спина слева	1	78		
6					
7	СУММА	5	333		
8					
9	Вероятный диагноз		ТТН		
10					




Рисунок 3.4 – Вид онлайн калькулятора дифференциальной диагностики ТТН и ВП с помощью методов УЗИ и NIRS лёгких (слева); QR-код ссылка для скачивания онлайн-калькулятора (справа)

Основываясь на тех же принципах расчёта вероятного диагноза ТТН или ВП, была разработана программа для ЭВМ «Программа для диагностики врождённой пневмонии и транзиторного тахипноэ у новорождённых старше 35 недель гестации методами УЗИ и NIRS лёгких», сокращённо – NirsUzi (Государственная регистрация программы для ЭВМ № 2024691432, дата регистрации 23.12.2024 г.). Исходный код программы состоит из 10 527 знаков (без пробелов). Для её разработки использовался язык программирования Java. Программа рассчитана для работы на операционных системах (ОС): Linux (x86_64, AArch64), Windows (x86_64) и macOS (x86_64, AArch64). Программное обеспечение поставляется в виде архива, файл приложения: NirsUzi-1.0.jar. с объёмом 59,8 МБ. При запуске

приложения на клиентском устройстве под управлением ОС Windows исполняемый файл: NirsUzi.exe, для других ОС необходима JDK21 исполняемый файл: app/NirsUzi-1.0.jar. При запуске приложения на сервере необходима JDK21 команда выполнения: `java -Dquarkus.launch-browser-state=false -Dquarkus.http.port=80 -jar app/NirsUzi-1.0.jar`. Приложение доступно через браузер, при запуске на клиенте url - `http://localhost:8083/` при запуске на сервере - http://%server_hostname%:80/.

Общий вид программы, открытой в стандартном браузере Google на рабочем персональном компьютере представлен на рисунке 3.5. После внесения числовых значений в соответствующие ячейки УЗИ и NIRS, врач кликает на ячейку «Установить диагноз» и в подсвеченном жёлтым цветом поле появляется вероятный диагноз – ТТН или ВП. Ячейки с балльной оценкой УЗИ ограничены диапазоном от 0 до 3-х баллов, а оценки NIRS ограничены диапазоном от 60 до 100%, таким образом программа предотвращает ошибочное внесение информации относительно данных методов диагностики. При нажатии кнопки «Печать» открывается окно с возможностью вывода на печать при помощи подключенного к персональному компьютеру принтера всех данных, отображённых на экране страницы браузера (название программы, результаты оценки, вероятный диагноз, копирайт). Скачать и установить на персональный компьютер программу NirsUzi можно по ссылке https://disk.yandex.ru/d/ba_kCpceMwXIyw.

Диагностика Врождённой пневмонии и Транзиторного тахипноэ у новорождённых старше 35 недель гестации методами УЗИ и NIRS лёгких		
	УЗИ (баллы)	NIRS (%)
Бок справа	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="84"/>
Бок слева	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="78"/>
Спина справа	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="80"/>
Спина слева	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="81"/>
Вероятный диагноз		Пневмония

© Е.В. Шестак, В.А. Шагиахметов, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2024

Рисунок 3.5 – Общий вид программы NirsUzi

При нажатии на ячейку «Методика исследования» появляется всплывающее окно с основными характеристиками и алгоритмом проведения обследования (рис. 3.6). Первым абзацем всплывающего окна представлена следующая информация: «Внимание! Предложенный метод диагностики обладает чувствительностью 81,0% и специфичностью 84,5%. При установке диагноза, помимо данного метода врач должен опираться на комплекс анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных». Принцип представленного дисклеймера соблюдается так же и в практических рекомендациях, описанных в данной диссертационной работе.

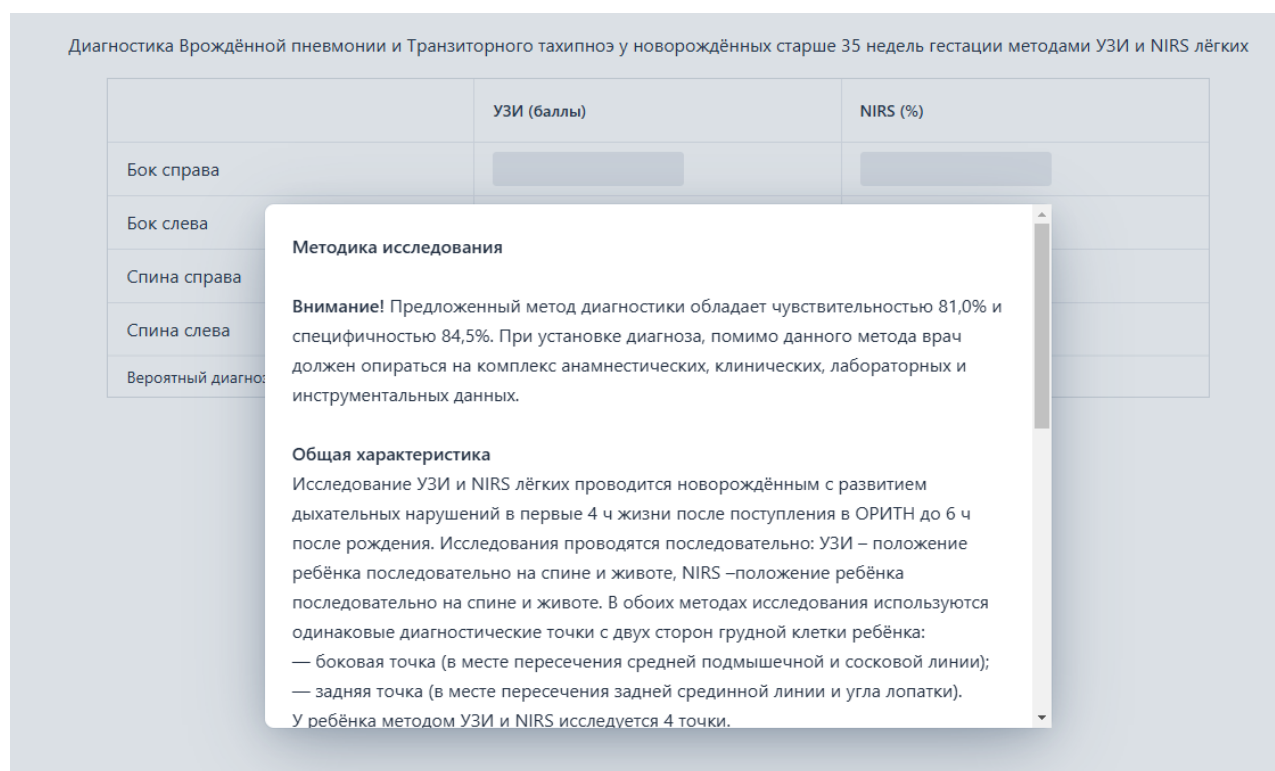


Рисунок 3.6 – Раскрывающееся окно программы NirsUzi с описанием методики исследования

С целью построения наиболее точного метода прогноза вероятного диагноза ТТН или ВП по имеющимся признакам – FiO_2 , сумма баллов по УЗИ, наличие консолидации лёгких, ДТЛ и сумме показателей NIRS с 4х точек использовано два статистических метода: логистической регрессии и метода «случайного леса» (Random Forest). Методом логистической регрессии построена модель:

Логит $\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{FiO}_2 + \beta_2 \times \text{УЗИ} + \beta_3 \times \text{Консол} + \beta_4 \times \text{ДТЛ} + \beta_5 \times \text{NIRS сумма}$, где

p – вероятность отнести пациента к группе ВП.

Далее были рассчитаны значимость и вклад каждого признака, качество модели по чувствительности/специфичности (различные cut-off), ROC-кривая и AUC. Результаты логистической регрессии для прогноза принадлежности пациента к группе ТТН или ВП представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Результаты логистической регрессии

Признак	Коэффициент (β)	ОШ
FiO ₂ (%)	0,027	1,028
УЗИ (сумма баллов)	0,688	1,99
Консолидация по УЗИ (да-1 / нет-0)	– 0,655	0,519
ДТЛ по УЗИ (да-1 / нет-0)	– 4,462	0,012
NIRS сумма (%)	– 0,067	0,935

Также рассчитаны следующие показатели: свободный член (intercept) 19,208, AUC модели 99,7%, оптимальный cut-off 0,452, чувствительность 96,6%, специфичность 99,3%, с точностью модели 98,5%.

Для проведения расчета на практике и прогнозирования диагноза, необходимо подставить полученные значения в формулу:

$$\text{Логит} = 19,208 + 0,027 \times \text{FiO}_2 + 0,688 \times \text{УЗИ} - 0,655 \times \text{консолидация} - 4,462 \times \text{ДТЛ} - 0,067 \times \text{NIRS сумма}$$

Далее преобразовать Логит (логарифм отношения шансов) в вероятность (шанс ВП) $p = p / (1 + e^{-\text{Логит}})$ и интерпретировать результат:

- если $p < 0,452$, вероятный диагноз ТТН;
- если полученное $p \geq 0,452$, вероятный диагноз ВП.

Для пояснения представленного метода прогноза представлены два клинических примера.

Пример клинического случая 1. Пациент имел показатели для анализа: FiO₂ = 25%, сумма баллов по УЗИ = 4 балла, консолидация по УЗИ = 1 (есть), ДТЛ по УЗИ = 0 (нет), NIRS сумма = 320 %. Выполнен расчёт по формуле: Логит = 19,208 + 0,027 × 25 + 0,688 × 4 – 0,655 × 1 – 4,462 × 0 – 0,067 × 320 = 19,208 + 0,675 + 2,75

$2 - 0,655 + 0 - 21,44 = 0,54$. Далее $p = p / (1 + e^{-0,54}) \approx 0,63$. $p = 0,63 > 0,452$, вероятный диагноз ВП.

Пример клинического случая 2. Пациент имел показатели для анализа: $FiO_2 = 21\%$, сумма баллов по УЗИ = 2 балла, консолидация по УЗИ = 0 (нет), ДТЛ по УЗИ = 1 (есть), NIRS сумма = 335 %. Проведён расчёт по формуле: $\text{Логит} = 19,208 + 0,027 \times 21 + 0,688 \times 2 - 0,655 \times 0 - 4,462 \times 1 - 0,067 \times 335 = \text{Логит} = -5,756$. Далее $p = p / (1 + e^{5,756}) \approx 0,003$. $p = 0,003 < 0,452$, вероятный диагноз ТТН.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- чем выше баллы по УЗИ, тем выше шанс диагноза ВП (ОШ=1,99);
- наличие консолидации и ДТЛ снижает вероятность диагноза ВП (ОШ <1);
- NIRS сумма – небольшой отрицательный вклад;
- модель даёт очень высокую точность (AUC 99,7%) на имеющихся данных.

Для практической реализации разработанной прогностической модели был создан электронный калькулятор в формате таблицы Excel, который можно скачать из облачного хранилища Яндекс Диска по ссылке <https://disk.yandex.ru/i/AUAjJKbWMnOVxg>. Калькулятор предназначен для автоматизированного расчёта вероятности диагноза ТТН или ВП у новорождённых с дыхательными нарушениями в первые часы жизни. Врач-неонатолог или врач-реаниматолог вносит в соответствующие ячейки таблицы значения пяти параметров, полученных в процессе стандартного обследования новорождённого: уровень кислородной поддержки (FiO_2 , %), сумма балльной оценки лёгких по шкале LUS, наличие или отсутствие ультразвукового паттерна "консолидация лёгких" (0 – нет, 1 – да), наличие или отсутствие ультразвукового паттерна ДТЛ (0 – нет, 1 – да), сумма показателей регионарной оксигенации лёгких по данным NIRS (в %). После ввода данных калькулятор автоматически рассчитывает вероятность (p) диагноза на основании логистической модели. В ячейке "Прогнозируемый диагноз" отображается результат в виде вероятного диагноза: "ТТН" при $p < 0,452$ или "ВП" при $p \geq 0,452$ (рис. 3.7 и 3.8).

B7		: ✕ ✓ <i>f_x</i>		=1/(1+EXP(-(19,208 + 0,027*B2 + 0,688*B3 + -0,655*B4 + -4,462*B5 + -0,067*B6)))				
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Показатель	Значение						
2	FiO2 (%)	21						
3	УЗИ сумма (баллы)	2						
4	Консолидация (0 - нет, 1 - да)	0						
5	ДТЛ (0 - нет, 1 - да)	1						
6	NIRS сумма (%)	321						
7	Итоговая вероятность (p)	0,008018127						
8	Прогнозируемый диагноз	ТТН						
9								

Рис 3.7 – Вид онлайн калькулятора «ТТН-ВП». Прогнозируемый диагноз – ТТН

B7		:	✕	✓	f_x	=1/((1+EXP(-(19,208 + 0,027*B2 + 0,688*B3 + -0,655*B4 + -4,462*B5 + -0,067*B6)))		
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Показатель	Значение						
2	FiO2 (%)	30						
3	УЗИ сумма (баллы)	6						
4	Консолидация (0 - нет, 1 - да)	1						
5	ДТЛ (0 - нет, 1 - да)	0						
6	NIRS сумма (%)	306						
7	Итоговая вероятность (p)	0,952074702						
8	Прогнозируемый диагноз	ВП						

Рис 3.8 – Вид онлайн калькулятора «ТТН-ВП». Прогнозируемый диагноз – ВП

Применив ансамблевый метод машинного обучения, объединяющий множество решающих деревьев – метод «случайного леса», была оценена важность каждого признака в прогнозировании диагноза (табл. 3.16).

Таблица 3.16 – Результаты метода «случайного леса»

Признак	Важность
ДТЛ (да-1/нет-0)	0,460
УЗИ (сумма баллов)	0,239
NIRS сумма (%)	0,237
Консолидация (да-1/нет-0)	0,041
FiO ₂ (%)	0,023

Также рассчитаны показатели: AUC модели 100%, оптимальный cut-off 0,406, чувствительность 100%, специфичность 99,3%, точность 99,5%. Таким образом, метод «случайного леса» показал практически идеальное качество прогноза (AUC 100%), с максимальной чувствительностью и специфичностью.

Наиболее значимым признаком оказалась ДТЛ, выявленная по результатам УЗИ, затем идут сумма баллов по УЗИ и сумма показателей методом NIRS.

Таким образом, по результатам исследования определены перинатальные факторы риска развития ТТН у детей $\geq 35^0$ недель гестации, среди которых наиболее значимыми были: кесарево сечение – увеличивает риск ТТН в 6,4 раза; мужской пол – в 2,2 раза; сахарный диабет, в том числе ГСД у матери – в ~ 2 раза. Также определены факторы риска развития ВП: общий с ТТН фактор – родоразрешение путём кесарева сечения (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p=0,002$) и уникальный фактор риска – диагноз хориоамнионит у матери (ОШ 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9, $p=0,029$). Построенные прогностические модели позволяют рассчитать индивидуальный риск ТТН и ВП, что повышает персонализацию неонатальной помощи.

Выявлено, что рентгенологическое исследование грудной клетки, а также изученные лабораторные методы не позволяют провести достоверную диагностику ТТН и ВП в первые 12 часов жизни.

Доказано, что при манифестации симптомов в первые 4 ч жизни новорождённые имеют сравнимую клиническую картину ДН с оценкой по шкалам Доунс и Сильверман 3-4 балла, но далее более тяжёлое клиническое течение заболевания у детей с ВП в сравнении с ТТН относительно проведённой терапии, диагнозов ЦП и продолжительности госпитализации. Определена взаимосвязь частоты синдрома утечки воздуха с ВП и с доношенными новорождёнными. Рассчитано, что ОР развития пневмоторакса у пациентов с ВП составляет 9,79; 95% ДИ 2,14-44,73, $p=0,002$.

У здоровых новорождённых определены более высокие показатели rSO_2 лёгких по всем точкам по сравнению с группой ТТН ($p<0,001$), а у пациентов с ТТН статистически значимо более высокие по сравнению с пациентами группы ВП ($p<0,001$). Отсутствовала статистически значимая разница в показателях NIRS между доношенными и поздними недоношенными детьми при внутригрупповом анализе здоровых детей, пациентов с ТТН и ВП. УЗ паттерн ДТЛ регистрировался

только у пациентов с ТТН в 79% случаев ($p < 0,001$), и статистически значимо чаще выявлялся у доношенных пациентов с ТТН в отличие от недоношенных ($p = 0,012$). Также доказано, что паттерн консолидации лёгких достоверно чаще регистрируется по данным УЗИ у пациентов с ВП ($p < 0,001$). Получены данные, что в группе ВП сумма баллов по УЗИ была в 2 раза выше, чем у детей с ТТН ($p < 0,001$). Необходимость в подаче дополнительно кислорода с более высокой фракцией в первые часы развития ДН, отличала пациентов с ВП от детей с ТТН ($p < 0,001$).

Исследование позволило сделать следующие выводы: корреляционная связь между УЗИ и NIRS различна в двух группах пациентов; только в группе ВП обнаружена обратная связь между УЗИ и NIRS; при объединённом анализе сила связи снижалась из-за отсутствия эффекта в группе ТТН. Также рассчитано, что FiO_2 при ТТН статистически значимо положительно коррелирует с УЗИ ($p = 0,032$), а при ВП положительно коррелирует с УЗИ и отрицательно с NIRS ($p < 0,001$).

При оценки динамических изменений, выявлено, что при общей тенденции к снижению суммы баллов по данным УЗИ, наблюдалась инверсия УЗ-картины при перемене положения тела ребёнка – в положении на спине задние отделы оценивались большим баллом, чем передние, а в положении на животе – наоборот. Также наблюдалась инверсия УЗ-паттерна ДТЛ: на спине больше В линий регистрировалось под датчиком в боковой зоне – дорсально, а на животе – вентрально. Также стоит обратить внимание, что в динамике частота пациентов с обнаружением ДТЛ с 2х сторон значительно снизилась, что говорит о важности обязательного УЗ обследования обоих гемитораксов и симметричном обследовании грудной клетки.

Проведённый анализ показал, что положение на животе в течение 1 часа у новорождённых с транзиторным тахипноэ способствует достоверному улучшению УЗ-признаков лёгочной аэрации, в первую очередь в задних и боковых зонах, а также снижению частоты выявления УЗ-паттерна ДТЛ, являющегося важным диагностическим маркером ТТН. Смена положения ребёнка приводит к изменению балльной оценки – балл возрастает в нижних отделах и снижается в верхних.

Обнаружена положительная корреляционная связь между баллами по УЗИ и уровнем FiO_2 в обоих последовательных исследованиях.

С целью определения возможности дифференциальной диагностики ТТН и ВП рассчитаны чувствительность и специфичность для обоих изучаемых методов: только УЗИ лёгких 75,9% и 57,0% соответственно; только NIRS лёгких 77,6% и 74,6% соответственно. Совместное использование УЗИ и NIRS лёгких имеет чувствительность и специфичность по данным дискриминантного анализа – 81,0% и 84,5% соответственно, ROC анализа – 86,2% и 84,5% соответственно, с областью под кривой 89,8%, 95% ДИ 85,4-94,3%, $p < 0,001$. На основании результатов проведённого анализа разработаны онлайн калькулятор в Microsoft Office Excel, а также программа для ЭВМ, которые позволяют практикующему врачу быстро и корректно произвести вычисления и получить вероятный диагноз пациента – ТТН или ВП, используя представленный метод диагностики.

Для повышения точности прогноза разработана расширенная модель с использованием дополнительных критериев (FiO_2 , сумма баллов по УЗИ, наличие консолидации лёгких, ДТЛ и сумма показателей NIRS) и статистических методов (логистическая регрессия и метод «случайного леса»). Логистическая модель показала AUC 99,7%, чувствительность 96,6%, специфичность 99,3%, с точностью модели 98,5%. Представлена формула для прогнозирования диагнозов, где выделены наиболее значимые предикторы: чем выше баллы по УЗИ, тем выше шанс диагноза ВП (ОШ=1,99); наличие консолидации и ДТЛ снижает вероятность диагноза ВП (ОШ<1); NIRS сумма – небольшой отрицательный вклад (ОШ=0,935). Метод «случайного леса» показал практически идеальное качество прогноза (AUC 100%), с максимальной чувствительностью 100% и специфичностью 99,3%. Наиболее значимым признаком оказалась ДТЛ выявленная по результатам УЗИ, затем идут сумма баллов по УЗИ и сумма показателей методом NIRS. Обе модели (логистическая регрессия и «случайный лес») показали очень высокую диагностическую точность (AUC>99,0%).

ГЛАВА 4. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА СРАР-ТЕРАПИИ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

Этапы разработки и валидации протокола СРАР представлены в диссертационной работе на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Шестака Е.В. «Клиническая оценка течения ТТН у доношенных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии» 2023 г. и были ограничены только доношенными новорождёнными с диагнозом ТТН.

Целью настоящего этапа исследования стало научное и клиническое обоснование использования разработанного стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале (далее протокол СРАР), как универсального метода лечения новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации до установки точного диагноза. Эффективность и безопасность протокола СРАР изучены у доношенных и поздних недоношенных пациентов, оценена прогностическая ценность совместной оценки ДН у новорождённых по клиническим шкалам, а также выполнена оптимизация протокола.

4.1 Применение стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у доношенных новорождённых

В процессе исследования разработанный протокол СРАР был использован для респираторной терапии ДН в родильном зале у доношенных новорождённых. Далее выполнен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов до введения протокола СРАР и с применением протокола СРАР. Изучалась эффективность и безопасность его применения у доношенных пациентов с ТТН и ВП.

Доношенные новорождённые групп контроля и исследования

Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов, представленный в таблице 4.1, показал, что в группе КД в 2 раза чаще наблюдалась беременность

двойней (37 (18,9%) против 12 (9,6%), $p=0,024$), а сахарный диабет у матерей диагностировался статистически значимо реже (54 (27,6%) против 48 (38,4%), $p=0,042$) в отличие от группы ИД. Различия по частоте ЭКО, преэклампсии, хориоамнионита, длительного безводного периода и родоразрешений путём кесарева сечения статистически не значимы ($p>0,05$). Анализ исходных характеристик новорождённых не показал статистически значимых различий между группами по соотношению диагнозов ТТН и ВП, медианам ГВ и массы тела при рождении, полу, оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, а также первичной оценкой ДН по шкале Доунс ($p>0,05$).

Сравнительный анализ особенностей терапии показал статистически менее длительную продолжительность СРАР в родильном зале (15 [15; 20] против 40 [20; 60] минут), более высокую частоту BinСРАР в ОРИТН (125 (63,7%) против 25 (20,0%)), установки венозного доступа (177 (90,3%) против 28 (22,4%)), парентерального питания (174 (88,8%) против 27 (21,6%)) и антибактериальной терапии (82 (41,8%) против 19 (15,2%)) в группе КД по сравнению с группой ИД, с уровнем значимости $p<0,001$ во всех случаях. Частота и длительность ИВЛ в ОРИТН, а также продолжительность BinСРАР была сравнима в обеих группах ($p>0,05$). Анализ частых диагнозов ЦП показал более высокую регистрацию ЦИ в группе КД (166 (84,7%) против 41 (32,8%), $p<0,001$) и отсутствие статистически значимой разницы в частоте ВЖК (26 (13,3%) против 20 (16,0%), $p=0,495$). Стоит отметить, что в обеих группах зарегистрированы ВЖК только 1 степени тяжести. Анализ маршрутизации в отделения показал статистически значимо большую частоту переводов пациентов в группе КД по сравнению с группой ИД из родильного зала в ОРИТН (114 (58,2%) против 25 (20,0%), $p<0,001$), из НО в ОРИТН (13 (6,6%) против 1 (0,8%), $p=0,027$), общего числа госпитализации в ОРИТН (127 (64,8%) против 26 (20,8%)) и ОПН (163 (83,2%) против 50 (40,0%)) и более длительную общую продолжительность госпитализации (10 [8; 13] против 3 [2; 10] суток) с уровнем значимости $p<0,001$ во всех случаях. Соответственно в группе КД зарегистрировано статистически меньшее число детей, выписанных из стационара без госпитализаций в ОРИТН и ОПН (5 (2,5%) против 71 (56,8%),

$p < 0,001$). Продолжительность госпитализации пациентов в ОРИТН и ОПН статистически не различалась в группах сравнения ($p > 0,05$). Летальных исходов не было зарегистрировано в анализируемых группах новорождённых. При оценке безопасности Протокола СРАР выявлено 9 случаев пневмоторакса в первые 24 часа – 6 (3,1%) в группе КД и 3 (2,4%) в группе ИД без статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Повреждения носовых ходов не зарегистрированы ни в одной из групп.

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ доношенных пациентов группы контроля ($n=196$) и исследования ($n=125$)

Показатели	Группа КД ($n=196$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	Группа ИД ($n=125$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	23 (11,7)	13 (10,4)	0,712
Многоплодная беременность двойней (n)	37 (18,9)	12 (9,6)	0,024*
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	54 (27,6)	48 (38,4)	0,042*
Преэклампсия (n)	30 (15,3)	12 (9,6)	0,139
Хориоамнионит (n)	17 (8,7)	7 (5,6)	0,422
Длительный безводный период (n)	24 (12,2)	16 (12,8)	0,883
Дистресс плода (n)	43 (21,9)	32 (25,6)	0,450
Кесарево сечение (n)	107 (54,6)	73 (58,4)	0,503
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Диагнозы: ТТН / Врождённая инфекция (n)	165(84,2) / 31(15,8)	110(88,0) / 15(12,0)	0,342
Гестационный возраст (недель)	38 [37; 38]	39 [38; 39]	0,604
Масса тела при рождении (г)	3310 [2870; 3715]	3460 [3070; 3700]	0,119
Мужской пол (n)	122 (62,2)	71 (56,8)	0,331
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,781
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7,5 [7; 8]	7 [7; 8]	0,744
Оценка по шкале Доунс (баллы)	4 [4; 5]	4 [3; 5]	0,792
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [15; 20]	40 [20; 60]	<0,001*
BinСРАР в ОРИТН (n)	125 (63,7)	25 (20,0)	<0,001*
Продолжительность BinСРАР (ч)	7,5 [5; 12]	9 [6; 17]	0,229
ИВЛ в ОРИТН (n)	13 (6,6)	5 (4,0)	0,453
Продолжительность ИВЛ (сут)	2 [1; 3]	2 [2; 3]	0,440
Установка венозного доступа (n)	177 (90,3)	28 (22,4)	<0,001*
Парентеральное питание (n)	174 (88,8)	27 (21,6)	<0,001*
Антибактериальная терапия (n)	82 (41,8)	19 (15,2)	<0,001*
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
Ишемия головного мозга (n)	166 (84,7)	41 (32,8)	<0,001*

ВЖК 1 степени (n)	26 (13,3)	20 (16,0)	0,495
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	114 (58,2)	25 (20,0)	<0,001*
Перевод из НО в ОРИТН (n)	13 (6,6)	1 (0,8)	0,027*
Госпитализация в ОРИТН (n)	127 (64,8)	26 (20,8)	<0,001*
Госпитализация в ОПН (n)	163 (83,2)	50 (40,0)	<0,001*
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	5 (2,5)	71 (56,8)	<0,001*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	17 [9; 24]	15 [9; 25]	0,953
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 [6; 10]	7 [6; 10]	0,212
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 [8; 13]	3 [2; 10]	<0,001*
Летальный исход (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	6 (3,1)	3 (2,4)	0,998
Повреждение носовых ходов (отек, кровотечение) (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	—

Доношенные новорождённые с ТТН

Следующим шагом исследования стало проведение сравнительного анализа показателей в подгруппах КД_{ТТН} и ИД_{ТТН}, представленного в таблице 4.2. Не выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$) по частоте беременностей в результате ЭКО, сахарного диабета, преэклампсии, хориоамнионита, наличию длительного безводного, дистресса плода и родоразрешений путём кесарева сечения. Многоплодных беременностей, а именно беременности двойней в подгруппе ИД_{ТТН} было в 2 раза меньше со статистически значимой разницей (12 (10,9%) против 35 (21,2%), $p=0,026$). Пациенты подгрупп сравнения характеризовались сопоставимым ГВ, массой тела при рождении, полу, оценкой по шкале Апгар в баллах на 1-й и 5-й минутах жизни, а также оценкой ДН по шкале Доунс в баллах ($p>0,05$ во всех случаях).

Продолжительность СРАР-терапии в родильном зале в подгруппе ИД_{ТТН} превышала таковую в подгруппе КД_{ТТН} более чем вдвое (40 [20; 60] против 15 [15; 20] минут, $p<0,001$). При сравнительном анализе особенностей терапии выявлены статистически значимые различия, а именно: в подгруппе ИД_{ТТН} в 8 раз реже устанавливался венозный доступ (13 (11,8%) против 121 (73,3%), $p<0,001$), парентеральное питание пациентам подгруппы ИД_{ТТН} также назначалось в 8 раз

реже (12 (10,9%) против 143 (86,7%), $p<0,001$), а эмпирическая АБТ в 10 раз реже (4 (3,6%), против 51 (30,9%), $p<0,001$). VinCRAP осуществлялся всем пациентам, госпитализированным в ОРИТН с сопоставимой продолжительностью. ИВЛ проводилась трём пациентам и только в подгруппе КД_{ТТН}, однако без статистически значимой разницы ($p=0,407$).

При анализе диагнозов ЦП установлено, что ЦИ в 3 раза реже выявлялась у пациентов подгруппы ИД_{ТТН} (32 (29,1%) против 144 (85,5%), $p<0,001$), однако частота регистрации ВЖК не различалась в подгруппах сравнения (17 (15,5%) против 20 (12,1%), $p=0,427$). Почти в 4 раза реже пациенты подгруппы ИД_{ТТН} госпитализировались в ОРИТН (20 (18,2%) против 116 (70,3%), $p<0,001$) и в 2,5 раза реже в ОПН (35 (31,8%) против 132 (80,0%), $p<0,001$), а общая продолжительность госпитализации в подгруппе ИД_{ТТН} была ниже в среднем на 7 сут (3 [2; 7] против 10 [7; 12] сут, $p<0,001$). Все 20 детей в подгруппе ИД_{ТТН}, госпитализированные в ОРИТН переведены из родильного зала (20 (18,2%) против 106 (64,2%), $p<0,001$) и ни одного из НО (0 против 10 (60,6%), $p<0,001$), в отличие от подгруппы КД_{ТТН}. Только 5 детей в подгруппе КД_{ТТН} были выписаны домой без госпитализации в ОРИТН и/или ОПН (5 (3,0%) против 71 (64,5%), $p<0,001$). Продолжительность госпитализации в ОРИТН и ОПН статистически не различалась между подгруппами ($p>0,05$). При оценке безопасности протокола CRAP-терапии выявлено отсутствие статистически значимых различий по частоте пневмоторакса в первые 24 ч жизни в подгруппах сравнения (1 (0,9%) против 3 (1,8%), $p=0,919$).

Таблица 4.2 – Сравнительный анализ подгрупп контроля ($n=165$) и исследования ($n=110$) доношенных пациентов с ТТН

Показатели	Подгруппа КД _{ТТН} ($n=165$) Ме [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИД _{ТТН} ($n=110$) Ме [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	21 (12,7)	13 (11,8)	0,822
Многоплодная беременность двойней (n)	35 (21,2)	12 (10,9)	0,026*
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	49 (29,7)	43 (39,1)	0,106
Презекламсия (n)	22 (13,3)	8 (7,3)	0,167

Хориоамнионит (n)	11 (6,7)	3 (2,7)	0,240
Длительный безводный период (n)	13 (7,9)	10 (9,1)	0,722
Дистресс плода (n)	41 (24,8)	30 (27,2)	0,653
Кесарево сечение (n)	95 (57,6)	67 (60,9)	0,582
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	39 [37; 40]	39 [38; 39]	0,808
Масса тела при рождении (г)	3250 [2800; 3710]	3450 [3080; 3680]	0,054
Мужской пол (n)	104 (63,0)	65 (59,1)	0,511
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [5; 7]	6 [6; 7]	0,071
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,082
Оценка по шкале Доунс (баллы)	4 [4; 5]	4 [3; 5]	0,755
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [15; 20]	40 [20; 60]	<0,001*
BinСРАР в ОРИТН (n)	116 (70,3)	20 (18,2)	<0,001*
Продолжительность BinСРАР (ч)	7 [5; 11,25]	7,5 [6; 11]	0,800
ИВЛ в ОРИТН (n)	3 (1,8)	0 (0,0)	0,407
Установка венозного доступа (n)	146 (88,5)	13 (11,8)	<0,001*
Парентеральное питание (n)	143 (86,7)	12 (10,9)	<0,001*
Антибактериальная терапия (n)	51 (30,9)	4 (3,6)	<0,001*
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
Ишемия головного мозга (n)	144 (85,5)	32 (29,1)	<0,001*
ВЖК 1 степени (n)	20 (12,1)	17 (15,5)	0,427
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	106 (64,2)	20 (18,2)	<0,001*
Перевод из НО в ОРИТН (n)	10 (60,6)	0 (0,0)	<0,001*
Госпитализация в ОРИТН (n)	116 (70,3)	20 (18,2)	<0,001*
Госпитализация в ОПН (n)	132 (80,0)	35 (31,8)	<0,001*
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	5 (3,0)	71 (64,5)	<0,001*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	16 [9; 21]	12 [8; 19]	0,172
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	8 [6; 10]	7 [5; 10]	0,094
Общая продолжительность госпитализации (сут)	10 [7; 12]	3 [2; 7]	<0,001*
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	3 (1,8)	1 (0,9)	0,919

В процессе проведения сравнительного анализ частоты и характера ЦП у доношенных новорождённых подгрупп контроля и исследования обнаружено, что у большинства детей обеих подгрупп установлен какой-либо диагноз ЦП в первые 2 года жизни – у 98 (84,5%) в подгруппе ККД и 66 (78,6%) в подгруппе ИКД без статистически значимой разницы ($p=0,283$). Как указывалось ранее, частота ЦП при выписке из перинатального центра была статистически значимо выше в подгруппе ККД (98 (84,5%) против 26 (31,0%), $p<0,001$). В период 1-3 месяца

частота ЦП не различалась ($p>0,05$), но в 6 месяцев жизни в подгруппе ККД статистически значимо чаще диагностировались изучаемые нозологии (89 (76,7%) против 52 (61,9%), $p=0,023$), за счёт диагноза G93.4 (81 (69,8%) против 47 (55,9%), $p=0,044$). Далее в 9 месяцев также в подгруппе ККТ чаще устанавливались диагнозы (82 (70,7%) против 47 (56,0%), $p=0,032$), без статистически значимой разницы по отдельным кодам МКБ-10 ($p>0,05$). Анализируя дальнейшие диагностические периоды выявлено, что всегда в подгруппе ККД чаще устанавливался диагноз ЦП с уровнем значимости $p<0,001$ во всех случаях: в 1 год жизни 81 (69,8%) против 31 (36,9%), за счёт G93.4 (65 (56,0%) против 29 (34,5%), $p=0,003$; в 1,5 года жизни 47 (40,5%) против 10 (11,9%), за счёт G93.4 (22 (18,9%) против 5 (5,9%), $p=0,015$) и G96.9 (15 (12,9%) против 0, $p=0,002$); в возрасте 2 года жизни 28 (24,1%) против 3 (3,6%) за счёт тех же диагнозов – G93.4 (8 (6,9%) против 0, $p=0,037$) и G96.9 (11 (9,4%) против 0, $p=0,010$). Наиболее частым до 1 года жизни в обеих подгруппах был диагноз «энцефалопатия неуточненная» (МКБ-10 G93.4), однако в 1,5 и 2 года жизни в подгруппе ККД возрастает частота диагнозов «другие уточненные поражения головного мозга» (МКБ-10 G93.8) и «поражение центральной нервной системы неуточненное» (МКБ-10 G96.9). Данные описанного анализа представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ катamnестических данных церебрального повреждения у доношенных пациентов с ТТН подгрупп ККД ($n=116$) и ИКД ($n=84$)

Показатели	Подгруппа ККД ($n=116$) абс. (%)	Подгруппа ИКД ($n=84$) абс. (%)	p
Наличие церебральной патологии в первые 2 года жизни (n)	98 (84,5)	66 (78,6)	0,283
ЦИ лёгкой и средней степени тяжести при выписке из перинатального центра (n)	98 (84,5)	26 (31,0)	$<0,001^*$
Церебральная патология в 1-3 месяца жизни (n):			
– G93.4	84 (72,4)	51 (60,7)	0,081
– G93.8	78 (67,2)	49 (58,3)	0,197
– G96.9	6 (5,2)	2 (2,4)	0,530
	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Церебральная патология в 6 месяцев жизни (n):			
– G93.4	89 (76,7)	52 (61,9)	0,023*
– G93.8	81 (69,8)	47 (55,9)	0,044*
– G93.8	8 (6,9)	5 (5,9)	0,982
– G96.9	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Церебральная патология в 9 месяцев жизни (n):	82 (70,7)	47 (56,0)	0,032*

– G93.4	78 (67,2)	45 (53,6)	0,050
– G93.8	4 (3,4)	1 (1,2)	0,517
– G96.9	0 (0,0)	1 (1,2)	0,871
Церебральная патология в 1 г жизни (n):	81 (69,8)	31 (36,9)	<0,001*
– G93.4	65 (56,0)	29 (34,5)	0,003*
– G93.8	9 (7,7)	2 (2,4)	0,183
– G96.9	7 (6,0)	0 (0,0)	0,058
Церебральная патология в 1,5 г жизни (n):	47 (40,5)	10 (11,9)	<0,001*
– G93.4	22 (18,9)	5 (5,9)	0,015*
– G93.8	10 (8,6)	5 (5,9)	0,664
– G96.9	15 (12,9)	0 (0,0)	0,002*
Церебральная патология в 2 г жизни (n):	28 (24,1)	3 (3,6)	<0,001*
– G93.4	8 (6,9)	0 (0,0)	0,037*
– G93.8	9 (7,7)	3 (3,6)	0,353
– G96.9	11 (9,4)	0 (0,0)	0,010*

С целью визуализации частоты, диагностируемой ЦП в различные периоды приведён рисунок 4.1. Можно отметить, что в подгруппе ИКД даже у детей с отсутствием ЦИ при выписке из перинатального центра к возрасту 1-3 месяца установлен диагнозы ЦП с частотой сравнимой с подгруппой ККД. К 6 месяцам в обеих подгруппах происходит незначительный рост и далее снижение частоты в каждом из последующих периодов.

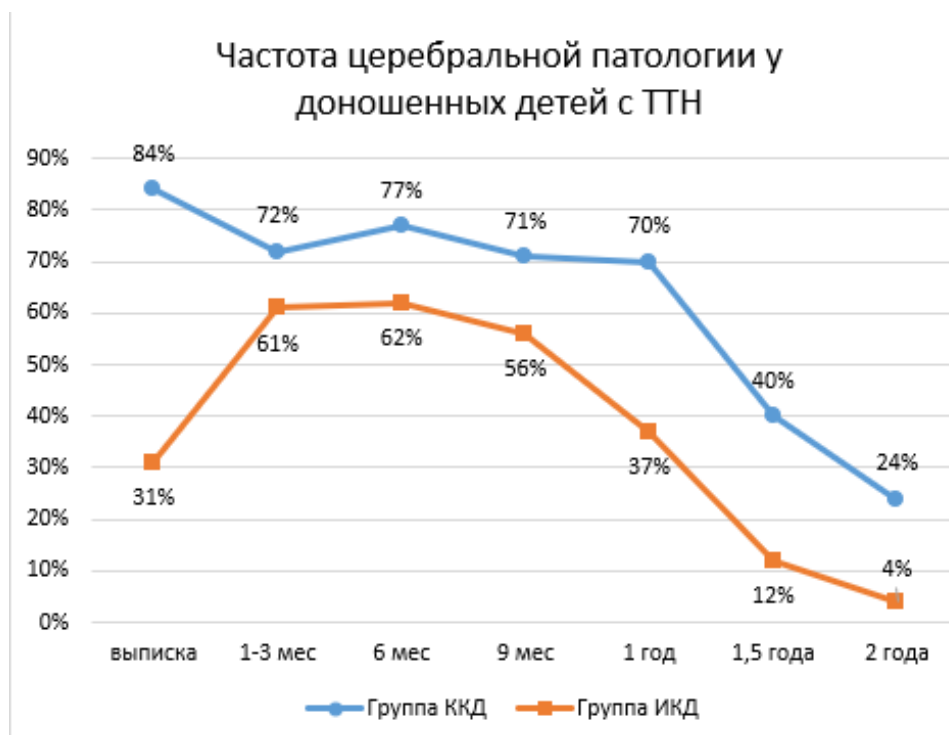


Рисунок 4.1 – Катамнез частоты церебральной патологии у доношенных детей с ТТН подгрупп ККД (n=116) и ИКД (n=84)

Респираторные заболевания в первые 2 года жизни перенесло сопоставимое число детей в подгруппах ККД и ИКД (92 (79,3%) против 71 (84,5%), $p=0,349$). Не выявлено статистически значимых различий по общему количеству респираторных заболеваний, а также по частоте пневмоний, бронхитов и инфекций верхних дыхательных путей ($p>0,05$), табл. 4.4.

Таблица 4.4 – Сравнительный анализ катamnестических данных респираторной патологии у доношенных пациентов с ТТН подгрупп ККД ($n=116$) и ИКД ($n=84$) в первые 2 г. жизни

Показатели	Группа ККД ($n=116$) Me [Q1; Q3], абс. (%)	Группа ИКД ($n=84$) Me [Q1; Q3], абс. (%)	p
Наличие респираторной патологии в первые 2 г жизни (n)	92 (79,3)	71 (84,5)	0,349
Количество респираторных заболеваний (n)	3 [1; 5]	3 [1; 5]	0,197
Пневмония (n)	12 (10,3)	4 (4,8)	0,151
Бронхиты (n)	3 (2,6)	7 (8,3)	0,066
Инфекции верхних дыхательных путей (n)	90 (77,6)	66 (78,6)	0,868

Доношенные новорождённые с ВП

Следующим шагом исследования была оценка результатов применения протокола СРАР у пациентов с ВП.

При сравнительном анализе пациентов подгрупп КД_{ВП} и ИД_{ВП} статистически значимые отличия выявлены только в продолжительности СРАР-терапии в родильном зале, которая оказалась более продолжительной в подгруппе ИД_{ВИ} (40 [20; 40] против 14 [10; 20] мин, $p<0,001$). По остальным критериям – анамнезу беременности и родам, исходным характеристикам пациентов, особенностям терапии и маршрутизации детей по отделениям статистически значимых различий между подгруппами пациентов с ВП не обнаружено ($p>0,05$). Частота диагноза ЦИ была выше в подгруппе КД_{ВП} (25 (80,6%) против 9 (60,0%)), без статистически значимой разницы ($p=0,135$), а частота диагностированного ВЖК была сопоставима в подгруппах сравнения (6 (19,3%) против 3 (20,0%), $p=0,959$). Медиана общей продолжительности госпитализации была выше в подгруппе КД_{ВП} (14 [10; 16] против 12 [12; 14] суток, $p=0,429$), однако также без статистически

значимой разницы. Частота пневмоторакса статистически значимо не различалась в группах (3 (9,6%) против 2 (13,3%), $p=0,655$). Данные сравнительного анализа представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Сравнительный анализ подгрупп контроля ($n=31$) и исследования ($n=15$) доношенных пациентов с ВП

Показатели	Подгруппа КДВП ($n=31$) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИДВП ($n=15$) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	2 (6,4)	0 (0,0)	0,550
Многоплодная беременность двойней (n)	2 (6,4)	0 (0,0)	0,550
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	5 (16,1)	5 (33,3)	0,345
Преэклампсия (n)	8 (25,8)	4 (26,6)	1
Хориоамнионит (n)	6 (19,3)	4 (26,6)	0,706
Длительный безводный период (n)	11 (35,4)	6 (40,0)	0,978
Дистресс плода (n)	2 (6,4)	2 (13,3)	0,586
Кесарево сечение (n)	12 (38,7)	6 (40,0)	0,812
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	38 [37; 39,5]	38 (37; 40)	0,318
Масса тела при рождении (г)	3460 [3225; 3810]	3500 [3000; 3865]	0,363
Мужской пол (n)	18 (58,0)	6 (40,0)	0,404
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [5,5; 7]	7 [7; 8]	0,091
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	7 [7; 8]	0,111
Оценка по шкале Доунс (баллы)	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,839
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	14 [10; 20]	40 [20; 40]	<0,001*
BinСРАР в ОРИТН (n)	9 (29,0)	5 (20,0)	0,965
Продолжительность BinСРАР (ч)	24 [24; 48]	24 [24; 24]	0,800
ИВЛ в ОРИТН (n)	10 (32,2)	5 (33,3)	0,793
Продолжительность ИВЛ (сут)	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,845
Установка венозного доступа (n)	31 (100,0)	15 (100,0)	1
Парентеральное питание (n)	31 (100,0)	15 (100,0)	1
Антибактериальная терапия (n)	31 (100,0)	15 (100,0)	1
Продолжительность антибактериальной терапии (сут)	7 [5; 7]	5 [5; 7]	0,121
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
Ишемия головного мозга (n)	25 (80,6)	9 (60,0)	0,256
ВЖК 1 степени (n)	6 (19,3)	3 (20,0)	1
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	8 (25,8)	5 (33,0)	0,856
Перевод из НО в ОРИТН (n)	3 (9,6)	1 (6,6)	0,120
Госпитализация в ОРИТН (n)	11 (35,4)	6 (40,0)	0,978
Госпитализация в ОПН (n)	31 (100,0)	15 (100,0)	1

Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (ч)	96 [72; 108]	96 [78; 114]	0,419
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	10 [7; 12]	9 [7,5; 13]	0,322
Общая продолжительность госпитализации (сут)	14 [10; 16]	12 [12;14]	0,429
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	3 (9,6)	2 (13,3)	0,655

Стоит отметить, что в общем для подгрупп контроля и исследования частота синдрома утечки воздуха в первые 24 ч была выше у пациентов с ВП, в отличие от ТТН. Так из 275 пациентов с ТТН пневмоторакс диагностирован у 4 (1,4%) детей, а из 46 детей с ВП у 5 (10,8%) детей при $p=0,002$ и ОР 7,473 (95% ДИ 2,084-26,802).

Таким образом, в ходе проведенного анализа выявлено, что ТТН и ВП занимают ведущее место в развитии причин ДН на этапе родильного зала у доношенных новорождённых (94,7%). Результаты сравнительного анализа показали, что применение протокола СРАР у доношенных новорождённых с ТТН и ВП привело к снижению тяжести клинического течения респираторной патологии со снижением частоты ВпнСРАР ($p<0,001$), установки венозного доступа и проведения парентерального питания ($p<0,001$), АБТ ($p<0,001$), частоты установки диагноза ЦИ ($p<0,001$), госпитализации в ОРИТН и ОПН ($p<0,001$), уменьшению общей продолжительности госпитализации ($p<0,001$). Также анализ показал, что протокол СРАР оказал аналогичное влияние на перечисленные выше критерии в подгруппе детей с ТТН, однако у пациентов с ВП отсутствовали статистически значимые различия по всем показателям. У доношенных пациентов с ТТН в анамнезе лечение по протоколу СРАР привело к снижению частоты регистрации диагнозов ЦП в возрасте 6 месяцев ($p=0,023$), 9 месяцев ($p=0,032$), 1 года ($p<0,001$), 1,5 лет ($p<0,001$) и 2 лет ($p<0,001$) жизни.

Выявлено, что существенным фактором риска развития пневмоторакса у новорождённых с ДН, находящихся на СРАР в первый час жизни, является наличие ВП. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что представленный протокол СРАР можно использовать в качестве универсальной стратегии лечения доношенных пациентов с ДН в родильном зале.

4.2 Использование стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале у поздних недоношенных новорождённых

Поздние недоношенные новорождённые в ГВ 34⁰-36⁶ недель

Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов пациентов (табл. 4.6) показал, что в группе КН₃₄₋₃₆ дети рождались статистически значимо чаще от многоплодной беременности (81 (31,6%) против 31 (18,3%), $p=0,002$), а именно беременности двойней (75 (29,3%) против 31 (18,3%), $p=0,011$). Не отличалась в группах частота ЭКО, сахарного диабета, хориоамнионита, дистресса плода в родах и родоразрешения путём кесарева сечения ($p>0,05$). Стероидная профилактика РДС проводилась статистически значимо чаще в группе КН₃₄₋₃₆ (90 (35,2%) против 38 (22,5%), $p=0,005$), в том числе частота неполного курса стероидной профилактики (68 (26,6%) против 3 (1,8%), $p=0,002$). Частота полного курса профилактики РДС статистически не различалась в анализируемых группах. Длительный безводный период сопровождал роды статистически значимо чаще в группе ИН₃₄₋₃₆ (20 (11,8%) против 13 (5,1%), $p=0,011$). При анализе исходных характеристик новорождённых, выявлено, что ГВ был сопоставим в группах, мальчиков в группе КН₃₄₋₃₆ было статистически значимо меньше (116 (45,3%) против 97 (57,4%), $p=0,015$). Также пациенты группы КН₃₄₋₃₆ отличались статистически значимо меньшей массой тела при рождении (2310 [2035; 2640] против 2480 [2140; 2780] грамм, $p=0,019$). Оценка в баллах по шкале Апгар на 1-й минуте и 5-й минутах были сопоставимы в группах.

Таблица 4.6 – Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов и исходных характеристик групп контроля – КН₃₄₋₃₆ (n=256) и исследования – ИН₃₄₋₃₆ (n=169) поздних недоношенных новорождённых

Показатели	Группа КН ₃₄₋₃₆ (n=256) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Группа ИН ₃₄₋₃₆ (n=169) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	37 (14,5)	18 (10,7)	0,253
Многоплодная беременность (n), в том числе:	81 (31,6)	31 (18,3)	0,002*
– двойня (n)	75 (29,3)	31 (18,3)	0,011*
– тройня (n)	6 (2,3)	0 (0,0)	0,114

Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	70 (27,3)	43 (25,4)	0,664
Хориоамнионит (n)	1 (0,4)	4 (2,4)	0,065
Длительный безводный период (n)	13 (5,1)	20 (11,8)	0,011*
Стероидная профилактика (n), в том числе:	90 (35,2)	38 (22,5)	0,005*
– полный курс (n)	68 (26,6)	35 (20,7)	0,168
– неполный курс (n)	22 (8,6)	3 (1,8)	0,002*
Дистресс плода (n)	34 (13,3)	30 (17,8)	0,207
Кесарево сечение (n)	176 (68,8)	114 (67,5)	0,779
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	35 [34; 36]	35 [34; 36]	0,063
Масса тела при рождении (г)	2310 [2035; 2640]	2480 [2140; 2780]	0,019*
Мужской пол (n)	116 (45,3)	97 (57,4)	0,015*
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,395
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	7 [7; 8]	0,919

Сравнительный анализ респираторной терапии в группах пациентов представленный в таблице 4.7, показал, что в группе ИН₃₄₋₃₆ СРАР в родильном зале был статистически значимо более продолжительный (40 [20; 40] против 15 [10; 15] минут, $p < 0,001$). Анализ сурфактантной терапии не выявил статистически значимых различий между группами по частоте введения сурфактанта в целом, методам введения сурфактанта – INSURE (интубация, сурфактант, экстубация) и в ЭТТ, а также кратности введения – 1 и 2 раза ($p > 0,05$). Три раза сурфактант не вводился ни одному пациенту в анализируемых группах. ИВЛ в ОРИТН проводилась сопоставимому числу пациентов в обеих группах, однако с большей продолжительностью в группе КН₃₄₋₃₆ (3 [1; 5] против 2 [1; 3] суток, $p = 0,013$). Частота VinCPAP в ОРИТН и её продолжительность статистически значимо не отличались в группах сравнения ($p > 0,05$). В группе КН₃₄₋₃₆ статистически значимо чаще выполнялась установка венозного доступа и назначение парентерального питания (240 (93,7%) против 89 (52,6%), $p < 0,001$). АБТ проведена сопоставимо числу пациентов обеих групп, однако статистически более продолжительной была терапия в группе КН₃₄₋₃₆ (6 [4; 9] против 5 [3; 7] суток, $p < 0,001$).

Диагноз ЦИ значительно чаще установлен детям группы КН₃₄₋₃₆ (164 (64,1%) против 90 (53,2%), $p = 0,022$), однако отсутствовала статистически значимая разница в ЦИ лёгкой, средней и тяжёлой степени ($p > 0,05$). Частота диагностированного ВЖК статистически не различалась в группах, в том числе ВЖК 1-2 степени и ВЖК

3-4 степени ($p>0,05$). В группе КН₃₄₋₃₆ статистически значимо чаще диагностирован РДС (84 (32,8%) против 39 (23,1%), $p=0,030$) и реже ТТН (100 (39,1%) против 89 (52,7%), $p=0,006$). Сравнительный анализ инфекционных диагнозов показал отсутствие статистически значимой разницы между группами по частоте ВП в целом, врождённой пневмонии, раннего неонатального сепсиса и ИСПП ($p>0,05$).

Проведённый анализ особенностей маршрутизации в группах пациентов показал отсутствие статистически значимой разницы в частоте перевода новорождённых из родильного зала и НО в ОРИТН, общей частоте и продолжительности госпитализации в ОРИТН ($p>0,05$). Разница в частоте госпитализации детей в ОПН также не была статистически значимой, однако продолжительность госпитализации была ниже в группе ИН₃₄₋₃₆ (11 [9; 14] против 12 [10; 18] суток, $p=0,001$). Пациенты группы ИН₃₄₋₃₆ чаще выписывались домой без лечения в ОРИТН и ОПН (10 (5,9%) против 3 (1,1%), $p=0,013$). Более длительной общей продолжительностью госпитализации характеризовалась группа КН₃₄₋₃₆ (16 [12; 21] против 14 [11; 18] суток, $p=0,001$). В обеих группах по 6 детей переведены в МО хирургического и кардиологического профиля по поводу выявленной патологии ($p=0,664$). В группе КН₃₄₋₃₆ умерло 2 ребёнка, а в группе исследования умерших детей не было ($p=0,669$). Пневмоторакс в первые 24 часа зарегистрирован 1 раз в группе КН₃₄₋₃₆ и 2 раза в группе ИН₃₄₋₃₆ ($p=0,717$). У пациентов обеих групп не зафиксировано повреждения носовых ходов вследствие СРАР-терапии.

Таблица 4.7 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительность госпитализации групп контроля – КН₃₄₋₃₆ ($n=256$) и исследования – ИН₃₄₋₃₆ ($n=169$) поздних недоношенных новорождённых

Показатели	Группа КН ₃₄₋₃₆ ($n=256$) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Группа ИН ₃₄₋₃₆ ($n=169$) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [10; 15]	40 [20; 40]	<0,001*
Введение сурфактанта (n)	40 (15,6)	21 (12,4)	0,357
ИВЛ в ОРИТН (n)	40 (15,6)	24 (14,2)	0,688
Продолжительность ИВЛ (сут)	3 [1; 5]	2 [1; 3]	0,013*
BinСРАР в ОРИТН (n)	175 (68,3)	120 (71,0)	0,637

Продолжительность VinCPAP (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,634
Установка венозного доступа (n)	240 (93,7)	89 (52,6)	<0,001*
Парентеральное питание (n)	240 (93,7)	89 (52,6)	<0,001*
АБТ (n)	86 (33,6)	71 (42,0)	0,078
Продолжительность АБТ	6 [4; 9]	5 [3; 7]	<0,001*
<i>Диагнозы новорождённых</i>			
ЦИ (n), в том числе:	164 (4,1)	90 (53,2)	0,022*
– ЦИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	157 (61,3)	89 (52,6)	0,067
– ЦИ тяжёлой степени тяжести (n)	7 (2,7)	1 (0,6)	0,086
ВЖК (n), в том числе:	60 (23,4)	33 (19,5)	0,340
– ВЖК 1-2 степени (n)	59 (23,0)	33 (19,5)	0,388
– ВЖК 3-4 степени (n)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,853
РДС (n)	84 (32,8)	39 (23,1)	0,030*
ТТН (n)	100 (39,1)	89 (52,7)	0,006*
Врождённая инфекция (n), в том числе:	54 (21,2)	37 (21,9)	0,860
– Врождённая пневмония (n)	23 (9,0)	17 (10,1)	0,710
– Ранний неонатальный сепсис (n)	17 (6,6)	9 (5,3)	0,729
– ИСПП (n)	14 (5,5)	11 (6,5)	0,663
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	174 (68,0)	116 (68,6)	0,885
Перевод из НО в ОРИТН (n)	6 (2,3)	4 (2,4)	0,756
Госпитализация в ОРИТН (n)	180 (70,3)	120 (71,0)	0,878
Госпитализация в ОПН (n)	242 (94,5)	154 (91,1)	0,173
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	3 (1,1)	10 (5,9)	0,013*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 3]	1 [1; 2]	0,217
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	12 [10; 18]	11 [9; 14]	0,001*
Общая продолжительность госпитализации в (сут)	16 [12; 21]	14 [11; 18]	0,001*
Перевод в другую МО (n)	6 (2,3)	6 (3,6)	0,664
Летальный исход (n)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,669
<i>Безопасность CPAP-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	1 (0,4)	2 (1,2)	0,717
Повреждение носовых ходов (отек, кровотечение) (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

Стоит отметить, что в ГВ 34⁰-34⁶ недели зарегистрирован только 1 ребёнок с ТТН в группе ИН₃₄₋₃₆, а детей с ТТН в данном ГВ в группе КН₃₄₋₃₆ не было. Напротив, с диагнозом РДС в ГВ 34⁰-34⁶ недели зарегистрировано 82 (97,6%) из 84 детей группы КН₃₄₋₃₆ и все 39 (100%) детей группы ИН₃₄₋₃₆.

Поздние недоношенные новорождённые с ТТН

Проведён сравнительный анализ пациентов подгруппы контроля недоношенных с ТТН и CPAP – КН_{ТТН} (n=100) до введения протокола CPAP и

подгруппы исследования недоношенных с ТТН и СРАР – ИН_{ТТН} (n=89), то есть после введения протокола.

Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов (табл. 4.8) выявил статистически значимо большую частоту многоплодных беременностей двойней в подгруппе КН_{ТТН} (32 (32,0%) против 13 (14,6%), $p=0,005$). Частота ЭКО, хориоамнионита, дистресса плода в родах и кесарева сечения в подгруппах была сопоставимой ($p>0,05$). Частота сахарного диабета в подгруппе КН_{ТТН} была в 2 раза выше в сравнении с подгруппой ИН_{ТТН} (40 (40,0%) против 18 (20,2%), $p=0,003$). В подгруппе КН_{ТТН} стероидная профилактика РДС в целом выполнялась статистически значимо чаще (29 (29,0%) против 9 (10,1%), $p=0,001$), в том числе полный курс стероидной профилактики (21 (21,0%) против 8 (9,0%), $p=0,022$). Длительный безводный период напротив реже регистрировался в подгруппе КН_{ТТН} (3 (3,0%) против 12 (13,5%), $p=0,017$). Сравнительный анализ исходных характеристик новорождённых не выявил статистически значимой разницы между подгруппами сравнения по ГВ, массе тела при рождении, полу, а также оценке по шкале Апгар в баллах на 1-й и 5-й минутах ($p>0,05$).

Таблица 4.8 – Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов и исходных характеристик подгрупп контроля (n=100) и исследования (n=89) поздних недоношенных новорождённых с диагнозом ТТН

Показатели	Подгруппа КН _{ТТН} (n=100) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{ТТН} (n=89) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	13 (13,0)	7 (7,9)	0,364
Многоплодная беременность – двойня (n)	32 (32,0)	13 (14,6)	0,005*
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	40 (40,0)	18 (20,2)	0,003*
Хориоамнионит (n)	1 (1,0)	2 (2,2)	0,919
Длительный безводный период (n)	3 (3,0)	12 (13,5)	0,017*
Стероидная профилактика (n), в том числе:	29 (29,0)	9 (10,1)	0,003*
– полный курс (n)	21 (21,0)	8 (9,0)	0,038*
– неполный курс (n)	8 (8,0)	1 (1,1)	0,061
Дистресс плода (n)	14 (14,0)	18 (20,2)	0,255
Кесарево сечение (n)	65 (65,0)	57 (64,0)	0,891
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	36 [35; 36]	35 [35; 36]	0,171
Масса тела при рождении (г)	2505	2610	0,096

	[2270; 2825]	[2370; 2900]	
Мужской пол (n)	44 (44,0)	50 (56,2)	0,095
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [5; 7]	6 [6; 7]	0,705
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,393

При анализе респираторной терапии выявлено, что СРАР-терапия в родильном зале была статистически более продолжительной в подгруппе ИН_{ТТН} (40 [20; 40] против 15 [15; 20] минут, $p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий в подгруппах по частоте ИВЛ и BinCPAP в ОРИТ и их продолжительности ($p > 0,05$).

Анализ частоты ЦП показал, что диагноз ЦИ лёгкой и средней степени тяжести чаще устанавливался в подгруппе КН_{ТТН} (61 (61,0%) против 34 (38,2), $p = 0,002$), а статистически значимой разницы в частоте регистрации ВЖК 1-2 степени в подгруппах сравнения не выявлено (18 (18,0%) против 15 (16,9%), $p = 0,836$). ЦИ тяжёлой степени, а также ВЖК 3-4 степени у детей не выявлено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ маршрутизации пациентов исследуемых подгрупп показал, что сопоставимое число пациентов переводилось из НО и родильного зала в ОРИТН ($p > 0,05$). Отсутствовала статистически значимая разница между подгруппами по частоте госпитализации в ОРИТН, ОПН, числу пациентов, выписанных домой без госпитализации в данные отделения и продолжительности госпитализации в ОРИТН ($p > 0,05$). Продолжительность госпитализации в ОПН (9 [7; 12] против 10 [8; 13] суток, $p = 0,022$) и общая продолжительность госпитализации в перинатальном центре (12 [9; 14] против 13 [11; 15] суток, $p = 0,018$) была статистически значимо ниже в подгруппе ИН_{ТТН}. В исследуемых подгруппах пациентов с ТТН не было зарегистрировано синдрома утечки воздуха в первые 24 часа, повреждения носовых ходов, смертей пациентов и переводов в другие МО (табл. 4.9).

Таблица 4.9 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительность госпитализации подгрупп контроля (n=100) и исследования (n=89) поздних недоношенных новорождённых с диагнозом ТТН

Показатели	Подгруппа КН _{ТТН} (n=100) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{ТТН} (n=89) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [15; 20]	40 [20; 40]	<0,001*
ИВЛ в ОРИТН (n)	1 (1,0)	2 (2,2)	0,919
Продолжительность ИВЛ (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1
BinСРАР в ОРИТН (n)	57 (57,0)	47 (52,8)	0,563
Продолжительность BinСРАР (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,976
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
ЦИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	61 (61,0)	34 (38,2)	0,002*
ВЖК 1-2 степени (n)	18 (18,0)	15 (16,9)	0,836
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	55 (55,0)	43 (48,3)	0,359
Перевод из НО в ОРИТН (n)	3 (3,0)	4 (4,5)	0,876
Госпитализация в ОРИТН (n)	58 (58,0)	47 (52,8)	0,473
Госпитализация в ОПН (n)	91 (91,0)	75 (84,3)	0,158
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	3 (6,0)	10 (13,4)	0,052
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,725
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	10 [8; 13]	9 [7; 12]	0,022*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	13 [11; 15]	12 [9; 14]	0,018*
Перевод в другую МО (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

В процессе проведения сравнительного анализ частоты и характера ЦП у недоношенных новорождённых подгрупп контроля и исследования обнаружено, что у большинства детей обеих подгрупп установлен какой-либо диагноз ЦП в первый год жизни – у 54 (90,0%) в группе ККН и 42 (84,0%) в группе ИКН без статистически значимой разницы ($p=0,347$). Частота ЦИ при выписке из перинатального центра была статистически значимо выше в группе ККН (38 (63,3%) против 22 (44,0%), $p=0,043$). В диагностические периоды 1-3, 6 и 9 месяцев частота и характер ЦП статистически значимо не различались между группами ($p>0,05$). В 12 месяцев жизни в группе ККН статистически значимо чаще устанавливались диагнозы ЦП (39 (65,0%) против 19 (38,0%), $p=0,005$), за счёт диагноза G93.4 (36 (60,0%) против 17 (34,0%), $p=0,007$). Наиболее частым во все

периоды в обеих группах был диагноз «энцефалопатия неуточненная» (МКБ-10 G93.4). Данные анализа представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Сравнительный анализ катamnестических данных церебрального повреждения у недоношенных пациентов с ТТН подгрупп ККН (n=60) и ИКН (n=50)

Показатели	Группа ККН (n=60) абс. (%)	Группа ИКН (n=50) абс. (%)	p
Наличие церебральной патологии в первый год жизни (n)	54 (90,0)	42 (84,0)	0,347
ЦП лёгкой и средней степени тяжести при выписке из перинатального центра (n)	38 (63,3)	22 (44,0)	0,043*
Церебральная патология в 1-3 месяц жизни (n):	50 (83,3)	40 (80,0)	0,652
– G93.4	48 (80,0)	40 (80,0)	1,0
– G93.8	0 (0,0)	0 (0,0)	–
– G96.9	2 (3,3)	0 (0,0)	0,499
Церебральная патология в 6 месяц жизни (n):	47 (78,3)	37 (74,0)	0,594
– G93.4	47 (78,3)	37 (74,0)	0,594
– G93.8	0 (0,0)	0 (0,0)	–
– G96.9	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Церебральная патология в 9 месяц жизни (n):	42 (70,0)	28 (56,0)	0,129
– G93.4	41 (68,3)	28 (56,0)	0,183
– G93.8	1 (1,6)	0 (0,0)	0,927
– G96.9	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Церебральная патология в 1 г жизни (n):	39 (65,0)	19 (38,0)	0,005*
– G93.4	36 (60,0)	17 (34,0)	0,007*
– G93.8	1 (1,6)	0 (0,0)	0,927
– G96.9	2 (5,0)	2 (10,6)	0,745

На рисунке 4.2 для у поздних недоношенных с ТТН в анамнезе можно отметить рост частоты ЦП в обеих подгруппах к возрасту 1-3 месяца до сопоставимых показателей с постепенным снижением в последующих периодах.

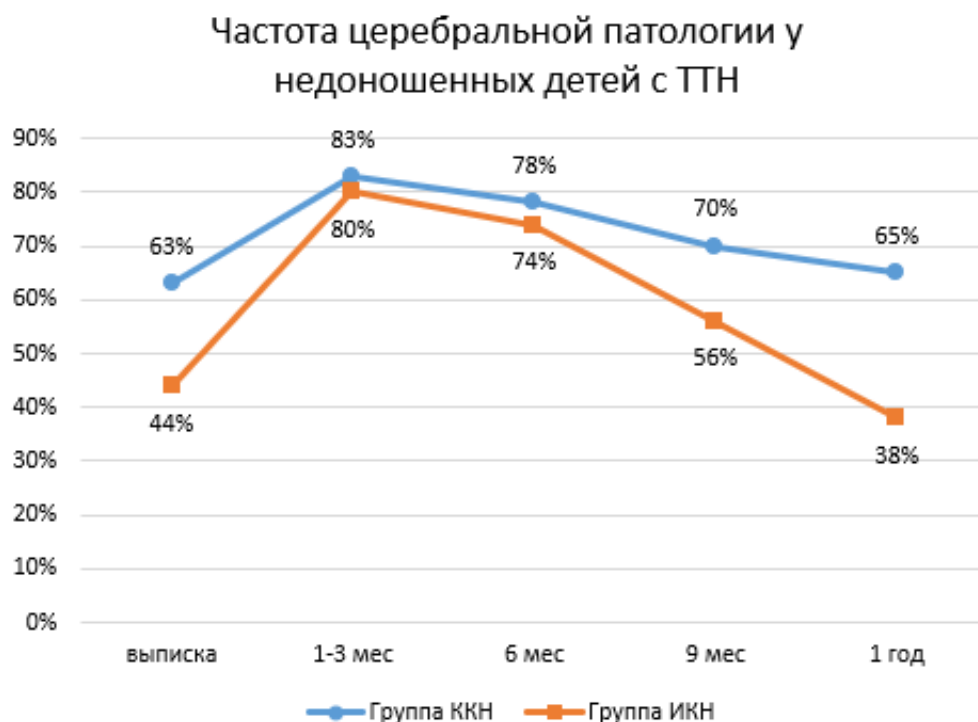


Рисунок 4.2 – Катамнез частоты церебральной патологии у недоношенных детей подгрупп ККН (n=60) и ИКН (n=50)

Анализ частоты и характера респираторной патологии у поздних недоношенных новорождённых с ТТН в анамнезе (табл. 4.11) показал, что на 1 году жизни заболевания перенесло сопоставимое число детей подгрупп ККН и ИКН (48 (80,0%) против 33 (66,0%), $p=0,097$). Не выявлено статистически значимых различий по общему количеству респираторных заболеваний, а также по частоте пневмоний, бронхитов и инфекций верхних дыхательных путей ($p>0,05$).

Таблица 4.11 – Сравнительный анализ катамнестических данных респираторной патологии у недоношенных пациентов подгрупп ККН (n=60) и ИКН (n=50) в первый год жизни

Показатели	Группа ККН (n=60) Me [Q1; Q3], абс. (%)	Группа ИКН (n=50) Me [Q1; Q3], абс. (%)	p
Наличие респираторной патологии в первый год жизни (n)	48 (80,0)	33 (66,0)	0,097
Количество респираторных заболеваний (n)	2 [1; 3]	1,5 [0; 2,75]	0,189
Пневмония (n)	3 (5,0)	1 (2,0)	0,403
Бронхиты (n)	2 (3,3)	4 (8,0)	0,283
Инфекции верхних дыхательных путей (n)	44 (73,3)	32 (64,0)	0,292

Поздние недоношенные новорождённые с РДС

Выполнен сравнительный анализ между пациентами подгруппы контроля недоношенных с РДС и СРАР – КН_{РДС} (n=84) и пациентами подгруппы исследования недоношенных с РДС и СРАР – ИН_{РДС} (n=39), то есть после введения протокола СРАР.

При сравнительном анализе анамнеза беременности и родов (табл. 4.12) не выявлено статистически значимых отличий в подгруппах по частоте ЭКО, многоплодных беременностей, в том числе беременности двойней и тройней, стероидной профилактики РДС, в том числе полного и неполного курса дексаметазона, длительного безводного периода, дистресса плода и частоте кесаревого сечения ($p>0,05$). Статистически реже в подгруппе КН_{РДС} регистрировался сахарный диабет у матери (18 (21,4%) против 15 (38,5%), $p=0,047$). Ни одной матери пациентов обеих подгрупп не был выставлен диагноз хориоамнионит. При анализе исходных характеристик в сравниваемых подгруппах не выявлено статистически значимых различий по ГВ, массе тела при рождении, полу, а также оценке в баллах по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах.

Таблица 4.12 – Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов и исходных характеристик подгрупп контроля (n=84) и исследования (n=39) поздних недоношенных новорождённых с диагнозом РДС

Показатели	Подгруппа КН _{РДС} (n=84) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{РДС} (n=39) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
Анамнез беременности и родов			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	13 (15,5)	7 (17,9)	0,934
Многоплодная беременность (n), в том числе:	30 (35,7)	13 (33,3)	0,797
– двойня (n)	24 (28,6)	13 (33,3)	0,592
– тройня (n)	6 (7,1)	0 (0,0)	0,208
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	18 (21,4)	15 (38,5)	0,047*
Стероидная профилактика (n), в том числе:	41 (48,8)	19 (48,7)	0,992
– полный курс (n)	32 (38,1)	17 (43,6)	0,562
– неполный курс (n)	9 (10,7)	2 (5,1)	0,503
Хориоамнионит (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Длительный безводный период (n)	8 (9,5)	2 (5,1)	0,501
Дистресс плода (n)	7 (8,3)	6 (15,4)	0,386
Кесарево сечение (n)	61 (72,6)	33 (84,6)	0,145

<i>Характеристики новорожденного</i>			
Гестационный возраст (недель)	34 [34; 34]	34 [34; 34]	0,339
Масса тела при рождении (г)	2095 [1945; 2330]	2100 [1830; 2280]	0,781
Мужской пол (n)	36 (42,9)	21 (53,8)	0,255
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,889
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	7 [6; 8]	0,084

Сравнительный анализ особенностей респираторной терапии (табл. 4.13) показал, что статистически значимо меньшая продолжительность СРАР в родильном зале была в подгруппе КН_{РДС} (15 [12,5; 15] против 20 [20; 40] минут, $p < 0,001$), частота ВнСРАР в ОРИТН ниже в подгруппе КН_{РДС} (68 (81,0%) против 39 (100%), $p = 0,003$) с одинаковой медианой продолжительности 1 [1; 1] сут ($p = 0,302$). Частота ИВЛ и её продолжительность сопоставима в подгруппах ($p > 0,05$). Сурфактант введён четверти пациентов в обеих подгруппах. Анализ методов и кратности введения сурфактанта, не показал статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). Анализ диагнозов церебрального повреждения не выявил статистически значимых различий в подгруппах по частоте ЦИ в целом, в том числе ЦИ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести, а также ВЖК 1-2 степени ($p > 0,05$). ВЖК 3-4 степени в подгруппах не выявлялись.

Анализ маршрутизации по отделениям центра показал, что все пациенты в подгруппе ИН_{РДС} из родильного зала были госпитализированы в ОРИТН, в отличие от пациентов подгруппы КН_{РДС} (39 (100%) против 68 (81,0%), $p = 0,003$), а из НО отделения в ОРИТН переведён лишь 1 ребёнок подгруппы КН_{РДС} ($p = 0,694$). Соответственно общая частота госпитализации в ОРИТН оказалась выше в подгруппе ИН_{РДС} (39 (100%) против 69 (82,1%), $p = 0,005$), с одинаковой медианой продолжительности госпитализации в реанимации 1 сутки ($p = 0,171$). Лечение в условиях ОПН прошли все пациенты в обеих подгруппах с сопоставимой продолжительностью госпитализации в отделении, общая же продолжительность госпитализации в перинатальном центре составила 19 [14,5; 25] суток в подгруппе КН_{РДС} и 20 [16; 25] суток в подгруппе ИН_{РДС} ($p = 0,342$). В исследуемых подгруппах пациентов с РДС не было зарегистрировано синдрома утечки воздуха в первые 24 часа, повреждения носовых ходов, смертей пациентов и переводов в другие МО.

Таблица 4.13 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительность госпитализации подгрупп контроля (n=84) и исследования – (n=39) поздних недоношенных новорождённых с диагнозом РДС

Показатели	Подгруппа КН _{РДС} (n=84) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{РДС} (n=39) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [12,5; 15]	20 [20; 40]	<0,001*
Введение сурфактанта (n), в том числе:	21 (25,0)	10 (25,6)	0,939
– INSURE (n)	20 (23,8)	10 (25,6)	0,826
– в ЭТТ (n)	1 (1,2)	0 (0,0)	0,694
– введение 1 раз (n)	20 (23,8)	9 (23,1)	0,890
– введение 2 раза (n)	1 (1,2)	1 (2,6)	0,535
ИВЛ в ОРИТН (n)	2 (2,4)	2 (5,1)	0,590
Продолжительность ИВЛ (сут)	2 [1; 3]	1 [1; 1]	0,617
BinСРАР в ОРИТН (n)	68 (81,0)	39 (100)	0,003*
Продолжительность BinСРАР (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,302
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
ЦИ (n), в том числе:	57 (67,9)	28 (71,8)	0,660
– ЦИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	54 (64,3)	27 (69,2)	0,590
– ЦИ тяжёлой степени тяжести (n)	3 (3,6)	1 (2,6)	0,801
ВЖК 1–2 степени (n)	24 (28,6)	8 (20,5)	0,468
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	68 (81,0)	39 (100)	0,003*
Перевод из НО в ОРИТН (n)	1 (1,2)	0 (0,0)	0,694
Госпитализация в ОРИТН (n)	69 (82,1)	39 (100)	0,005*
Госпитализация в ОПН (n)	84 (100)	39 (100)	1,0
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,171
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	15 [12; 22]	16 [12; 23]	0,662
Общая продолжительность госпитализации в (сут)	19 [14,5; 25]	20 [16; 25]	0,342
Перевод в другую МО (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

Поздние недоношенные новорождённые с ВП

Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов (табл. 4.14) не выявил статистически значимых различий между подгруппами по частоте ЭКО, многоплодных беременностей двойней, сахарного диабета ($p>0,05$). Зарегистрировано 2 случая хориоамнионита и только в подгруппе ИН_{ВП} ($p=0,085$). Профилактика РДС дексаметазоном проведена примерно четверти пациентов в

обеих подгруппах без статистически значимой разницы, в том числе полным и неполным курсом ($p>0,05$). В подгруппе ИН_{ВП} значительно чаще регистрировался длительный безводный период (6 (16,2%) против 1 (1,8%), $p=0,016$), а частота дистресса плода в родах и кесарева сечения не различались между подгруппами ($p>0,05$). Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между подгруппами по ГВ, массе тела при рождении, полу, а также оценке в баллах по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($p>0,05$).

Таблица 4.14 – Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов и исходных характеристик подгрупп контроля ($n=54$) и исследования ($n=37$) поздних недоношенных новорождённых с ВП

Показатели	Подгруппа КН _{ВП} ($n=54$) Ме [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{ВП} ($n=37$) Ме [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	6 (11,1)	4 (10,8)	0,768
Многоплодная беременность – двойня (n)	12 (22,2)	5 (13,5)	0,440
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	11 (20,3)	9 (24,3)	0,850
Хориоамнионит (n)	0 (0,0)	2 (5,4)	0,162
Длительный безводный период (n)	1 (1,8)	6 (16,2)	0,016*
Стероидная профилактика (n), в том числе:	12 (22,2)	10 (27,0)	0,599
– полный курс (n)	8 (14,8)	10 (27,0)	0,243
– неполный курс (n)	4 (7,4)	0 (0,0)	0,143
Дистресс плода (n)	11 (20,3)	6 (16,2)	0,822
Кесарево сечение (n)	37 (68,5)	22 (59,4)	0,375
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	35 [34; 35]	35 [34; 36]	0,929
Масса тела при рождении (г)	2455 [2180; 2760]	2480 [2150; 2830]	0,951
Мужской пол (n)	33 (61,1)	24 (64,8)	0,717
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,174
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	7 [7; 8]	0,903

Проведённый сравнительный анализ терапии (табл. 4.15) показал, что продолжительность СРАР в подгруппе КН_{ВП} была статистически значимо меньше (15 [10; 15] против 40 [20; 40] мин, $p<0,001$), частота ВнСРАР в ОРИТН, продолжительность терапии, а также частота введения сурфактанта не различались ($p>0,05$). Частота пациентов с ИВЛ не различалась (37 (68,5%) против 20 (54,0%), $p=0,162$), а продолжительность ИВЛ оказалась статистически значимо более

длительной в подгруппе КН_{ВП} (3 [2; 5] против 2 [1; 3] суток, $p=0,024$). Учитывая наличие инфекции, АБТ проведена всем пациентам с большей продолжительностью в группе контроля (7 [6; 10] против 5 [5; 7] суток, $p=0,001$).

Анализ частоты ЦП показал, что частота ЦИ была сопоставима в подгруппах, в том числе ЦИ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. У четверти пациентов в обеих подгруппах зарегистрировано ВЖК ($p=0,942$), с сопоставимой частотой ВЖК 1-2 степени. Выявлен лишь 1 случай ВЖК 3-4 степени в подгруппе КН_{ВП} ($p=0,406$).

Анализ маршрутизации по отделениям показал, что почти все пациенты обеих подгрупп из родильного зала переведены в ОРИТН, а из НО в ОРИТН переведено только 2 ребёнка подгруппы КН_{ВИ} ($p=0,512$). Таким образом частота госпитализации в ОРИТН не различалась между подгруппами ($p=0,153$), однако продолжительность лечения детей в ОРИТН статистически значимо дольше была в подгруппе КН_{ВП} (5 [3; 7] против 3 [2; 6] суток, $p=0,024$). Сопоставимое число пациентов в подгруппах госпитализированы в ОПН ($p=0,216$), с большей продолжительностью госпитализации в подгруппе КН_{ВП}, но без статистической значимости (14 [10; 18] против 11 [9; 14,5] суток, $p=0,075$). Все пациенты обеих подгрупп прошли лечение в условиях ОРИТН и ОПН. В обеих подгруппах по 3 ребёнка переведены в другую МО по поводу септического гепатита, аритмии и ВПС в подгруппе КН_{ВП} и кишечной непроходимости, некроза кожи и хилоторакса в подгруппе ИН_{ВП} ($p=0,684$). Два летальных исхода зарегистрированы в подгруппе КН_{ВП} ($p=0,512$). Статистически значимо более продолжительная общая госпитализация была в подгруппе КН_{ВП} (19,5 [16; 23] против 16 [13; 19] сут, $p=0,037$). Пневмоторакс в первые 24 ч выявлен у 1 ребёнка в подгруппе контроля и у 2 детей в подгруппе ИН_{ВП} ($p=0,963$). Повреждений носовых ходов в исследуемых подгруппах зафиксировано не было.

Таблица 4.15 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительность госпитализации подгрупп контроля ($n=54$) и исследования ($n=37$) поздних недоношенных новорождённых с ВП

Показатели	Подгруппа КН _{ВП} (n=54) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	Подгруппа ИН _{ВП} (n=37) Me [Q1; Q3] / абс. (%)	p
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родильном зале (мин)	15 [10; 15]	40 [20; 40]	<0,001*
Введение сурфактанта (n)	19 (35,1)	11 (29,7)	0,587
ИВЛ в ОРИТН (n)	37 (68,5)	20 (54,0)	0,162
Продолжительность ИВЛ (сут)	3 [2; 5]	2 [1; 3]	0,032*
BinСРАР в ОРИТН (n)	52 (96,2)	34 (91,8)	0,366
Продолжительность BinСРАР (сут)	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,064
Продолжительность АБТ (сут)	7 [6; 10]	5 [5; 7]	0,001*
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
ЦИ (n), в том числе:	34 (62,9)	26 (70,2)	0,471
– ЦИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	30 (55,5)	26 (70,2)	0,157
– ЦИ тяжёлой степени тяжести (n)	4 (7,4)	0 (0,0)	0,091
ВЖК (n), в том числе:	14 (25,9)	9 (24,3)	0,942
– ВЖК 1-2 степени (n)	13 (24,0)	9 (24,3)	0,825
– ВЖК 3-4 степени (n)	1 (1,8)	0 (0,0)	0,849
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родового зала в ОРИТН (n)	51 (94,4)	34 (91,8)	0,630
Перевод из НО в ОРИТН (n)	2 (3,7)	0 (0,0)	0,512
Госпитализация в ОРИТН (n)	53 (98,1)	34 (91,8)	0,153
Госпитализация в ОПН (n)	49 (90,7)	36 (97,2)	0,216
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	5 [3; 7]	3 [2; 6]	0,024*
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	14 [10; 18]	11 [9; 14,5]	0,075
Общая продолжительность госпитализации (сут)	19,5 [16; 23]	16 [13; 19]	0,037*
Переведено в другую МО (n)	3 (5,5)	3 (8,1)	0,684
Летальный исход (n)	2 (3,7)	0 (0,0)	0,512
<i>Безопасность СРАР-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	1 (1,8)	2 (5,4)	0,963

Оценивая частоту пневмоторакса у поздних недоношенных выявлено, что в подгруппах контроля и исследования ТТН ни у одного из 189 детей осложнение не выявлено, а из 91 ребёнка с ВП только в (3,7%) случаях, с отсутствием статистически значимой разницы ($p=0,059$).

В процессе анализа выделены нозологии, ставшие причинами ДН у поздних недоношенных с ГВ 34⁰-36⁶ в родильном зале в зависимости от срока гестации (n=425), таблица 4.16. Так в ГВ 34⁰-34⁶ основными причинами ДН являлись РДС – 121 (68,0%) случай, ТТН – 1 (0,5%), ВП – 34 (19,1%), а также другие нозологии – 22 (12,3%) случая.

В сроке гестации 35⁰-36⁶ недель за период набора групп контроля и исследования из 680 детей СРАР в родильном зале проведён 247 (36,3%) пациентам, что статистически значимо выше в сравнении с доношенными детьми ($p<0,001$). Ведущими причинами ДН было ТТН – 188 (76,1%) случаев, а на втором месте ВП – 57 (23,1%) случаев. РДС диагностирован только у 2-х детей (0,8%), а другие причины ДН выявлены не были.

Таблица 4.16 – Частота нозологий, явившихся причинами ДН в родильном зале у поздних недоношенных в зависимости от ГВ

ГВ (неделя)	Нозологии (n)	Группа КН ₃₄₋₃₆ (n=256) абс. (%)	Группа ИН ₃₄₋₃₆ (n=169) абс. (%)	Пациенты обеих групп (n=425) абс. (%)
34 ⁰ -34 ⁶	Всего пациентов(n), в том числе: – РДС (n) – ТТН (n) – ВП (n) – Другие нозологии (n)	119 (46,5) 82 (69,0) 0 (0,0) 19 (15,9) 18 (15,1)	59 (34,9) 39 (66,1) 1 (1,7) 15 (25,4) 4 (6,8)	178 (41,9) 121 (68,0) 1 (0,5) 34 (19,1) 22 (12,3)
35 ⁰ -36 ⁶	Всего пациентов (n), в том числе: – РДС (n) – ТТН (n) – ВП (n) – Другие нозологии (n)	137 (53,5) 2 (1,5) 100 (73,0) 35 (25,5) 0 (0,0)	110 (65,1) 0 (0) 88 (80,0) 22 (20,0) 0 (0,0)	247 (58,1) 2 (0,8) 188 (76,1) 57 (23,1) 0 (0,0)

Поздние недоношенные новорождённые в ГВ 35⁰-36⁶ недель

Учитывая представленные выше данные, о нозологиях, явившихся причинами ДН в родильном зале, а также отсутствие положительного эффекта от протокола СРАР у новорождённых с РДС, решено выделить подгруппы с ГВ 35⁰-36⁶ недель (КН₃₅₋₃₆ и ИН₃₅₋₃₆) и провести сравнительный анализ по основным признакам.

Анализ анамнеза беременности и родов (табл. 4.17) не выявил статистически значимых различий между подгруппами по частоте ЭКО, сахарного диабета, хориоамнионита, длительного безводного периода, дистресса плода в родах и родоразрешений путём кесарева сечения ($p>0,05$). В подгруппе КН₃₅₋₃₆ оказалось в два раза больше многоплодных беременностей двойней (41 (29,9%) против 15 (13,6%), $p=0,002$). Частота длительного безводного периода статистически значимо выше оказалась в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ (16 (14,5%) против 3 (2,2%), $p<0,001$). При

сравнении исходных характеристик новорождённых выявлено, что подгруппы были сопоставимы по анализируемым параметрам: ГВ, массе тела при рождении, полу и оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ($p>0,05$).

Таблица 4.17 – Сравнительный анализ анамнеза беременности и родов и исходных характеристик подгрупп контроля ($n=137$) и исследования ($n=100$) поздних недоношенных новорождённых в ГВ 35⁰-36⁶ недель

Показатели	Подгруппа КН ₃₅₋₃₆ ($n=137$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	Подгруппа ИН ₃₅₋₃₆ ($n=110$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	p
<i>Анамнез беременности и родов</i>			
Экстракорпоральное оплодотворение (n)	15 (10,9)	10 (9,1)	0,630
Многоплодная беременность двойней (n)	41 (29,9)	15 (13,6)	0,002*
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	46 (33,6)	26 (23,6)	0,088
Хориоамнионит (n)	1 (0,4)	4 (3,6)	0,248
Длительный безводный период (n)	3 (2,2)	16 (14,5)	< 0,001*
Стероидная профилактика (n), в том числе:	31 (22,6)	11 (10,0)	0,009*
– полный курс (n)	23 (16,8)	10 (9,1)	0,077
– неполный курс (n)	8 (5,8)	1 (0,9)	0,087
Дистресс плода (n)	19 (13,9)	22 (20,0)	0,198
Кесарево сечение (n)	91 (66,4)	68 (61,8)	0,453
<i>Исходные характеристики пациентов</i>			
Гестационный возраст (недель)	35 [35; 36]	35 [35; 36]	0,671
Масса тела при рождении (г)	2600 [2320; 2940]	2625 [2400; 2980]	0,397
Мужской пол (n)	65 (47,4)	64 (58,2)	0,093
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [5; 7]	6 [6; 7]	0,359
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	8 [7; 8]	0,276

При сравнительном анализе особенностей терапии, как и в предыдущих группах, менее продолжительной СРАР-терапия в родильном зале оказалась в подгруппе КН₃₅₋₃₆ (15 [15; 20] против 40 [20; 40] минут, $p<0,001$). Частота ИВЛ почти в 2 раза выше была в группе КН₃₅₋₃₆ без статистически значимой разницы ($p=0,082$), однако статистически значимо меньшая продолжительность ИВЛ оказалась в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ (2 [1; 3] против 4 [2; 5] суток, $p=0,003$). В подгруппе КН₃₅₋₃₆ статистически значимо чаще проводилась установка венозного доступа и назначение парентерального питания (126 (92,0%) против 56 (50,9%), $p<0,001$, в обоих случаях). Частота назначения АБТ не различалась, но была менее длительной в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ (4,5 [3; 7] против 7 [4; 9] суток, $p<0,001$).

Отсутствовала статистически значимая разница в частоте причин ДН в родильном зале в анализируемых подгруппах по заболеваниям ТТН, ВП и РДС ($p>0,05$).

Анализируя частоту ЦП, установлено, что в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ статистически ниже была частота ЦИ в целом (49 (44,5%) против 85 (62,0%), $p=0,006$) и частота ЦИ лёгкой и средней степени тяжести в частности (49 (44,5%) против 84 (61,3%), $p=0,009$). Частота ЦИ тяжёлой степени, а также частота ВЖК всех степеней не различались в подгруппах сравнения ($p>0,05$).

Анализ маршрутизации и продолжительности лечения показал, что сопоставимое число пациентов было госпитализировано в ОРИТН из родильного зала и НО, всего госпитализировано в ОРИТН и ОПН, со сравнимой продолжительностью госпитализации в ОРИТН ($p>0,05$). Однако статистически значимо меньшая продолжительность госпитализации в ОПН (9,5 [7; 11,5] против 11 [9; 15] суток, $p=0,001$) и общая продолжительность госпитализации (12 [10; 15] против 14 [11; 19] суток, $p<0,001$) оказались в подгруппе ИН₃₅₋₃₆. Статистически значимо больше детей выписано домой без госпитализации в ОРИТН и ОПН в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ (10 (9,1%) против 3 (2,2%), $p=0,034$). В другую МО переведено 2 ребёнка в подгруппе КН₃₅₋₃₆ и 1 ребёнок в подгруппе ИН₃₅₋₃₆ ($p=0,894$). В исследуемых подгруппах выявлено по 1 случаю пневмоторакса в первые 24 часа жизни, а случаев повреждения носовых ходов вследствие проведения СРАР-терапии не зарегистрировано. Зафиксирован один случай летального исхода пациента с сепсисом в подгруппе КН₃₅₋₃₆ (табл. 4.18).

Таблица 4.18 – Сравнительный анализ особенностей терапии, диагнозов, отделений и продолжительность госпитализации подгрупп контроля ($n=137$) и исследования ($n=100$) поздних недоношенных новорождённых в ГВ 35⁰-36⁶ недель

Показатели	Подгруппа КН ₃₅₋₃₆ ($n=137$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	Подгруппа ИН ₃₅₋₃₆ ($n=110$) Me [Q1; Q2], абс. (%)	p
<i>Особенности терапии</i>			
Продолжительность СРАР в родзале (мин)	15 [15; 20]	40 [20; 40]	< 0,001*
ИВЛ в ОРИТН (n)	29 (21,2)	14 (12,7)	0,082
Продолжительность ИВЛ (сут)	4 [2; 5]	2 [1; 3]	0,003*
BinСРАР в ОРИТН (n)	92 (67,2)	68 (61,8)	0,383

Продолжительность BinCPAP (сут)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,252
Установка венозного доступа (n)	126 (92,0)	56 (50,9)	< 0,001*
Парентеральное питание (n)	126 (92,0)	56 (50,9)	< 0,001*
АБТ (n)	49 (35,8)	44 (40,0)	0,495
Продолжительность АБТ (сут)	7 [4; 9]	4,5 [3; 7]	< 0,001*
<i>Диагнозы причины дыхательной недостаточности</i>			
ТТН (n)	100 (73,0)	88 (80,0)	0,199
ВП (n)	35 (25,5)	22 (20,0)	0,304
РДС (n)	2 (1,5)	0 (0,0)	0,203
<i>Диагнозы церебрального повреждения</i>			
ЦИ (n), в том числе:	85 (62,0)	49 (44,5)	0,006*
– ЦИ лёгкой и средней степени тяжести (n)	84 (61,3)	49 (44,5)	0,009*
– ЦИ тяжёлой степени тяжести (n)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,913
ВЖК (n), в том числе:	27 (19,7)	21 (19,1)	0,903
– ВЖК 1-2 степени (n)	26 (19,0)	21 (19,1)	0,982
– ВЖК 3-4 степени (n)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,913
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>			
Перевод из родильного зала в ОРИТН (n)	89 (65,0)	64 (58,2)	0,275
Перевод из НО в ОРИТН (n)	5 (3,6)	4 (3,6)	0,737
Госпитализация в ОРИТН (n)	94 (68,6)	68 (61,8)	0,264
Госпитализация в ОПН (n)	125 (91,2)	96 (87,3)	0,313
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 4]	1 [1; 2]	0,252
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	11 [9; 15]	9,5 [7; 11,5]	0,001*
Выписаны домой без ОРИТН и ОПН (n)	3 (2,2)	10 (9,1)	0,034*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	14 [11; 19]	12 [10; 15]	< 0,001*
Перевод в другую МО (n)	2 (1,4)	1 (0,9)	0,849
Летальный исход (n)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,913
<i>Безопасность CPAP-терапии</i>			
Синдром утечки воздуха (пневмоторакс) (n)	1 (0,7)	1 (0,9)	0,577
Повреждение носовых ходов (отек, кровотечение) (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

4.3 Прогностическое значение совместной оценки ДН у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации по шкалам Доунс и Сильверман в родильном зале. Оптимизация протокола CPAP

В процессе исследования врач проводил CPAP в родильном зале пациентам с ГВ $\geq 35^0$ недель по протоколу, фиксировал в ИРК следующие показатели: фамилия пациента, дата, время начала CPAP с точностью до минуты от рождения, оценки в баллах по шкале Доунс и Сильверман в процессе CPAP-терапии – на 0-й, 20-й минуте, и, если CPAP продолжался, то на 40-й и 60-й минутах.

В таблице 4.19 приведены характеристики основной группы исследования, которые описывают пол, росто-весовые показатели, ГВ, оценки по шкале Апгар, особенности беременности и родов, время начала СРАР-терапии в родильном зале, диагнозы новорождённых, а также характеристики респираторной терапии и продолжительность лечения пациентов в отделениях перинатального центра. Стоит отметить, что медиана времени перевода в ОРИТН от начала СРАР составила 40 [20; 40] минут.

Таблица 4.19 – Характеристики основной группы пациентов с совместной оценкой ДН по шкалам Доунс и Сильверман, группа Д-С (n=73)

Показатели	Группа Д-С (n=73) Me [Q1; Q3], абс. (%)
<i>Анамнез беременности и родов</i>	
Многоплодная беременность (n)	3 (4,1)
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	20 (27,4)
Дистресс плода (n)	17 (23,2)
Наложение вакуума или щипцов (n)	5 (6,8)
Кесарево сечение (n)	35 (47,9)
<i>Исходные характеристики пациентов</i>	
Гестационный возраст (недель)	38 (36; 39)
Масса тела при рождении (г)	2950 [2670; 3430]
Длина тела при рождении (см)	51 [49; 52]
Мужской пол (n)	39 (53,4)
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7]
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [7; 8]
<i>Особенности терапии</i>	
Начало СРАР в минутах после рождения (мин)	3 [2; 10]
ИВЛ в ОРИТН (пневмония) (n)	3 (4,1)
Продолжительность ИВЛ (сут)	4 [2,5; 4]
BinСРАР в ОРИТН (n)	30 (41,1)
Продолжительность BinСРАР (сут)	1 [1; 1]
<i>Диагнозы новорождённых</i>	
РДС (n)	1 (1,4)
ТТН (n)	60 (82,2)
Врождённая инфекция (n), в том числе:	12 (16,4)
– врождённая пневмония (n)	6 (8,2)
– ИСПП (n)	5 (6,8)
– Сепсис (n)	1 (1,4)
Тяжёлая асфиксия при рождении (n)	0 (0,0)
Средняя и умеренная асфиксия при рождении (n) при заболеваниях:	13 (17,8)
– ТТН (n)	12 (16,4)
– врождённая пневмония (n)	1 (1,4)
Пневмоторакс в первый 24 ч (ТТН) (n)	1 (1,3)
<i>Отделения и продолжительность госпитализации</i>	
Перевод из родильного зала в ОРИТН (n)	27 (36,9)

Время перевода из родильного зала в ОРИТН от начала СРАР (мин)	40 [20; 40]
Перевод из НО в ОРИТН(n)	3 (4,1)
Госпитализация в ОРИТН (n)	30 (41,1)
Госпитализация в ОПН (n)	33 (45,2)
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 1]
Продолжительность госпитализации в ОПН (сут)	10 [7; 15]
Общая продолжительность госпитализации (сут)	5 [3; 13]

В таблице 4.20 приведены сравнительные характеристики оценки ДН у пациентов основной группы по исследуемым шкалам. В результате анализа полученных данных обнаружено, что оценка по шкале Сильверман отличалась в меньшую сторону на 1 балл у 22 из 73 детей на 0-й минуте СРАР, у 12 детей из 73 на 20-й минуте СРАР, у 4 из 59 детей на 40-й минуте СРАР и у 1 ребёнка из 27 на 60-й минуте СРАР. В каждом таком случае наблюдалась кислородная зависимость у ребёнка с оценкой 1 балл по шкале Доунс. Статистически значимых различий при сравнении оценок ДН на всех временных этапах СРАР не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 4.20 – Сравнительная характеристика оценок ДН по шкалам Доунс и Сильверман в процессе проведения СРАР-терапии в родильном зале (n=73)

Время от начала СРАР (мин.)	Доунс Me [Q1; Q3]	Сильверман Me [Q1; Q3]	p	Оценка по шкале Сильверман была меньше на 1 балл абс. (%)
0 мин. (n=73)	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,087	22 (30,1)
20 мин. (n=73)	3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,355	12 (16,4)
40 мин. (n=59)	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,870	4 (6,7)
60 мин. (n=27)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,961	1 (3,7)

В ходе исследования, основная группа новорождённых, разделена на 2 подгруппы по принципу перевода из родильного зала в ОРИТН (подгруппа Д-С_{ОРИТН}, n=27) или НО (подгруппа Д-С_{НО}, n=46). Между группами проведён сравнительный анализ анамнеза родов, исходных характеристик, и нозологий (табл. 4.21). В подгруппе Д-С_{ОРИТН} статистически значимо ниже оказалась оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (7 [7; 8] против 8 [8; 8] баллов, $p=0,002$), а также выше оценки ДН по всем шкалам во всех временных точках измерения ($p<0,001$), кроме оценки на 0-й минуте СРАР по шкале Доунс ($p=0,072$). В подгруппе Д-С_{ОРИТН} статистически значимо чаще установлен диагноз врождённой инфекции и реже ТТН в сравнении с группой НО ($p<0,001$). Продолжительность госпитализации

оказалась закономерно статистически значимо выше в подгруппе Д-С_{ОРИТН} (13 [10; 17] против 3 [3; 3,75] суток, $p < 0,001$).

Таблица 4.21 – Сравнительный анализ основных показателей пациентов, госпитализированных из родильного зала в ОРИТН – подгруппа Д-С_{ОРИТН} (n=27) и НО – подгруппа Д-С_{НО} (n=46)

Показатели	Подгруппа Д-С _{ОРИТН} (n=27) Me [Q1; Q3], абс. (%)	Подгруппа Д-С _{НО} (n=46) Me [Q1; Q3], абс. (%)	p
Мужской пол (n)	15 (55,5)	24 (52,1)	0,780
Гестационный возраст (недель)	37 [36; 38,75]	38 [37; 39]	0,058
Масса тела при рождении (г)	3080 [2762; 3447]	2950 [2640; 3410]	0,797
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	6 [6; 7]	7 [6; 7]	0,514
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [7; 8]	8 [8; 8]	0,002*
Кесарево сечение (n)	17 (62,9)	18 (39,1)	0,050
Начало СРАР (мин)	3 [2; 8,5]	3 [2; 14,5]	0,292
Оценка Доунс на 0 мин. СРАР в баллах (n=27/46)	4 [3; 5]	4 [3; 4]	0,072
Оценка Сильверман на 0 мин. СРАР в баллах (n=27/46)	4 [3,5; 5]	3 [3; 4]	0,001*
Оценка Доунс на 20 мин. СРАР в баллах (n=27/46)	4 [3; 5]	3 [3; 3]	<0,001*
Оценка Сильверман на 20 мин. СРАР в баллах (n=27/46)	4 [3; 4]	3 [3; 3]	<0,001*
Оценка Доунс на 40 мин. СРАР в баллах (n=17/42)	3 [3; 4]	2 [1; 2]	<0,001*
Оценка Сильверман на 40 мин. СРАР в баллах (n=17/42)	3 [3; 4]	2 [1; 2]	<0,001*
Оценка Доунс на 60 мин. СРАР в баллах (n=5/17)	3 [3; 3]	1 [0,25; 1]	<0,001*
Оценка Сильверман на 60 мин. СРАР в баллах (n=5/17)	3 [3; 3]	1 [0,25; 1]	<0,001*
Респираторный дистресс-синдром новорождённых (n)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,441
Транзиторное тахипноэ новорождённых (n)	16 (59,2)	44 (95,6)	<0,001*
Врождённая инфекция (n), в том числе:	11 (40,7)	1 (2,1)	<0,001*
– Пневмония (n)	6 (22,2)	0 (0)	
– ИСПП (n)	4 (14,8)	1 (2,1)	
– Сепсис (n)	1 (3,7)	0 (0,0)	
Средняя и умеренная асфиксия при рождении (n)	5 (18,5)	8 (17,3)	0,904
Общая продолжительность госпитализации (сут)	13 [10; 17]	3 [3; 3,75]	<0,001*

В данных подгруппах выделены пациенты с наличием разницы в оценке ДН по исследуемым шкалам и проведён сравнительный анализ количества этих пациентов на каждом временном этапе СРАР (табл. 4.22). Так в подгруппе Д-С_{ОРИТН} выявлено статистически значимо большее число пациентов с разницей в оценке по шкалам Доунс и Сильверман на 0-й минуте СРАР с чувствительностью 54,5% и специфичностью 70,6%. На 20-й минуте СРАР также большее число пациентов имело отличие в подгруппе Д-С_{ОРИТН} в сравнении с подгруппой Д-С_{НО}, с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,1%.

Таблица 4.22 – Сравнительный анализ количества пациентов с наличием разницы оценки ДН по шкалам Доунс и Сильверман на каждом временном этапе СРАР, госпитализированных из родильного зала в ОРИТН – подгруппа Д-С_{ОРИТН} (n=27) и НО – подгруппа Д-С_{НО} (n=46)

Показатели	Подгруппа Д-С _{ОРИТН} (n=27) абс. (%)	Подгруппа Д-С _{НО} (n=46) абс. (%)	p	ОР (95% ДИ), Стандартная ошибка ОР
Разница в баллах на 0 мин СРАР (n=27/46)	12 (44,4)	10 (21,7)	0,042*	2,044 (1,024-4,083), 0,353
Разница в баллах на 20 мин СРАР (n=27/46)	10 (37,0)	2 (4,3)	<0,001*	8,519 (2,014-36,024), 0,736
Разница в баллах на 40 мин СРАР (n=17/42)	3 (17,6)	0 (0,0)	0,033*	
Разница в баллах на 60 мин СРАР (n=5/17)	1 (20,0)	0 (0,0)	0,506	

В таблице 4.23 представлена характеристика балльной оценки ДН с наличием разницы по шкалам Доунс и Сильверман у пациентов подгруппы Д-С_{ОРИТН} на 0-й и 20-й минутах. Стоит отметить, что из 12 детей с различием оценок на 0-й минуте СРАР, различия сохранились на 20-й минуте у 9 пациентов в группе перевода в ОРИТН. Из 10 пациентов с различием оценок на 0-й минуте СРАР различия на 20-й минуте сохранились только у 2-х детей.

Таблица 4.23 – Характеристика балльной оценки ДН с наличием разницы по шкалам Доунс и Сильверман у пациентов подгруппы Д-С_{ОРИТН} на 0-й и 20-й минутах СРАР

Показатели	Оценка Доунс на 0 мин СРАР в баллах (n=12)	Оценка Сильверман на 0 мин СРАР в баллах (n=12)	Оценка Доунс на 20 мин СРАР в баллах (n=10)	Оценка Сильверман на 20 мин СРАР в баллах (n=10)

Me [Q1; Q3]	5 [4; 6]	4 [3; 5]	5 [4; 5]	4 [3; 4]
6 баллов (n)	4	0	1	0
5 баллов (n)	3	4	5	5
4 балла (n)	4	3	3	5
3 балла (n)	1	4	1	3
2 балла (n)	0	1	0	1

В ходе исследования выявлено, что при медианной оценке по шкале Сильверман на 20-й минуте 4 [3; 4] балла и одновременной оценке по шкале Доунс на 1 балл выше, с наличием О2 зависимости до 40 %, ОР госпитализации в ОРИТН составляет 8,519, 95% ДИ: 2,014-36,024, с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,1%.

Целью второго этапа анализа было определение возможности прогноза неэффективности СРАР и перевода из родильного зала в ОРИТН на основании балльной оценки по изучаемым шкалам при старте СРАР-терапии. За линию отсечения принята оценка 4 балла. Проведён сравнительный анализ в подгруппах Д1 (оценка по шкале Доунс на 0-й минуте <4 баллов) и Д2 (оценка по шкале Доунс на 0-й минуте \geq 4 баллов), данные которого представлены в таблице 4.24. В подгруппе Д1 статистически значимо чаще зарегистрирован дистресс плода (10 (41,6%) против 7 (14,2%), $p=0,022$), однако оценка по шкале Апгар на 5-й минуте в подгруппе Д1 была более высокой (8 [8; 8] против 8 [7; 8] баллов, $p=0,010$). По другим исходным характеристикам не выявлено статистически значимых отличий между подгруппами.

Таблица 4.24 – Сравнительная характеристика подгрупп Д1 и Д2

Показатели	Подгруппа Д1 (n=24) Me [Q1; Q3], абс. (%)	Подгруппа Д2 (n=49) Me [Q1; Q3], абс. (%)	p
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	7 (29,1)	13 (26,5)	0,967
Дистресс плода (n)	10 (41,6)	7 (14,2)	0,022*
Кесарево сечение (n)	11 (45,8)	24 (48,9)	0,998
Мужской пол (n)	16 (66,6)	23 (46,9)	0,182
Гестационный возраст (недели)	38 [37; 39]	38 [36; 39]	0,735
Масса тела при рождении (г)	2900 [2610;3492]	3 050 [2700;3430]	0,796
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	7 [6; 7]	6 [5; 7]	0,249
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [8; 8]	8 [7; 8]	0,010*

Далее проведен сравнительный анализ по исходным характеристикам пациентов подгрупп С1 (оценка по шкале Сильверман на 0-й минуте <4 баллов) и С2 (оценка по шкале Сильверман на 0-й минуте ≥ 4 баллов), в результате которого не выявлено статистически значимых различий, $p > 0,05$ (табл. 4.25).

Таблица 4.25 – Сравнительная характеристика подгрупп С1 и С2

Показатели	Подгруппа С1 (n=31) Me [Q1; Q3], абс. (%)	Подгруппа С2 (n=42) Me [Q1; Q3], абс. (%)	p
Сахарный диабет, в том числе гестационный (n)	8 (25,8)	12 (28,5)	0,998
Дистресс плода (n)	10 (32,2)	7 (16,6)	0,202
Кесарево сечение (n)	16 (51,6)	19 (45,2)	0,763
Мужской пол (n)	18 (58,0)	21 (50,0)	0,657
Гестационный возраст (недели)	38 [37; 39]	38 [36; 39]	0,668
Масса тела при рождении (г)	3110 [2635; 3490]	2920 [2692; 3417]	0,544
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	7 [6; 7]	6 [6; 7]	0,972
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	8 [8; 8]	8 [7; 8]	0,113

Сравнительная характеристика балльной оценки ДН по соответствующим шкалам приведена в таблице 4.26.

Таблица 4.26 – Характеристика балльной оценки ДН на 0-й минуте СРАР по шкалам Доунс (подгруппы Д1 и Д2) и Сильверман (подгруппы С1 и С2)

Баллы по соответствующим шкалам	Д1 (n = 24) абс. (%)	Д2 (n = 49) абс. (%)	С1 (n = 31) абс. (%)	С2 (n = 42) абс. (%)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (19,4)	0 (0,0)
3	24 (100)	0 (0,0)	25 (80,6)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	33 (67,3)	0 (0,0)	31 (73,8)
5	0 (0,0)	10 (20,4)	0 (0,0)	9 (21,4)
6	0 (0,0)	6 (12,3)	0 (0,0)	2 (4,8)

По изучаемому исходу – переводу из родильного зала в ОРИТН, также проведён анализ времени перевода после начала СРАР – на 20-й, 40-й и 60-й минутах, а данные представлены в таблице 4.27. Так пациентов, переведённых из родильного зала в ОРИТН оказалось в 4 раза больше в подгруппе Д2 в сравнении с Д1 (24 (48,9%) против 3 (12,5%), $p = 0,006$) с ОР 3,918, 95% ДИ 1,309-11,729, чувствительностью 88,9% и специфичностью 45,7%. Оценка по шкале Сильверман ≥ 4 баллов показала меньший ОР 2,109; 95 % ДИ 1,021-4,354, с меньшей

чувствительностью (74,1%) и сравнимой специфичностью (52,2%). В других подгруппах по изучаемому исходу статистически значимой разницы не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 4.27 – Сравнительный анализ исхода в подгруппах Д1, Д2 и С1, С2

Показатели	Д1 (n=24) абс. (%)	Д2 (n=49) абс. (%)	p	С1 (n=31) абс. (%)	С2 (n=42) абс. (%)	p
Перевод из родильного зала в ОРИТН (n), в том числе:	3 (12,5)	24 (48,9)	0,006*	7 (22,5)	20 (47,6)	0,052
– на 20 мин СРАР (n);	2 (8,3)	8 (16,3)	0,569	2 (6,4)	6 (14,3)	0,495
– на 40 мин СРАР (n);	1 (4,1)	13 (26,5)	0,050	3 (9,6)	9 (21,4)	0,308
– на 60 мин СРАР (n)	0 (0,0)	3 (6,1)	0,542	1 (3,2)	4 (9,5)	0,560

4.4 Социально-экономическая оценка применения протокола СРАР у новорождённых детей

По результатам выполненных исследований установлено, что применение протокола СРАР-терапии в родильном зале позволило увеличить число доношенных и поздних недоношенных новорождённых, выписанных домой без госпитализации в ОРИТН и ОПН с 2,5% до 56,8%, а поздних недоношенных в ГВ 35⁰-36⁶ недель с 2,2% до 9,1 %. Также отмечено сокращение общей продолжительности госпитализации новорождённых в перинатальном центре с 10 до 3 суток у доношенных и с 14 до 12 суток у недоношенных.

При поступлении ребёнка с ДН в ОРИТН и проведении СРАР-терапии оплата законченного случая производится из средств ТФОМС в рамках КСГ st17.003 «Лечение новорождённых с тяжёлой патологией с применением аппаратных методов поддержки или замещения витальных функций», стоимость которой в 2022 г. составляла 235 302 рубля.

С 01.04.2022 по 31.12.2023 гг. в обоих акушерских стационарах ГБУЗ СО «ЕКПЦ» родилось 16 243 ребёнка, из них доношенных детей 14 342 и поздних недоношенных (ГВ 35⁰-36⁶) 690 детей. Согласно полученным в предыдущих исследованиях статистическим данным, СРАР-терапия в родильном зале проводится у 6,8% (n=975) доношенных и 37,9% (n=261) недоношенных детей. В

результате применения протокола СРАР госпитализации в ОРИТН и ОПН и оплаты по КСГ st17.003 избежало 546 детей:

- доношенные ($56,8\% - 2,5\% = 54,3\%$), $975 \times 54,3\% = 529$ ребёнка;
- недоношенные ($9,1\% - 2,2\% = 6,6\%$), $261 \times 6,6\% = 17$ детей;
- общее количество детей: $529 + 17 = 546$ детей.

Экономия ТФОМС по КСГ составила 128 474 892 рублей ($546 \times 235\,302 = 128\,474\,892$), а в год примерно 73 000 000 рублей ($128\,474\,892 \text{ рублей} \div 21 \text{ месяц} \times 12 \text{ месяцев} = 73\,414\,224 \text{ рублей}$). В 2025 г. стоимость КСГ st17.003 составила уже 348 528 рублей, что повышает финансовую экономию государственных ресурсов.

Таким образом, в ходе проведенного анализа выявлено, что у поздних недоношенных новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации частота ДН в родильном зале составляет 36,3%, а ТТН является наиболее частой патологией. В совокупности ТТН и ВП в 99% случаев является причиной респираторных расстройств у поздних недоношенных.

Доказано, что применение разработанного протокола СРАР у поздних недоношенных детей в ГВ 34⁰-36⁶ недель показало эффективность в отношении снижения тяжести и продолжительности клинического течения заболеваний. Однако при анализе отдельных нозологий выявлено, что положительный эффект отмечен у пациентов с ТТН и ВП, и напротив у новорождённых с РДС оказание помощи по протоколу СРАР привело к статистически значимому увеличению госпитализации детей в ОРИТН.

Анализ показал, что 98,4% пациентов с РДС родились в сроке гестации 34⁰-34⁶ недели. Таким образом, исключение пациентов с РДС показало увеличение эффективности протокола СРАР у поздних недоношенных в ГВ 35⁰-36⁶ недель и доказало свою безопасность. Доказано статистически значимое снижение частоты установки венозного доступа и проведения парентерального питания ($p < 0,001$), продолжительности АБТ ($p < 0,001$), установки диагноза ЦИ ($p < 0,006$), уменьшение продолжительности госпитализации в ОПН ($p = 0,001$) и общей продолжительности госпитализации ($p < 0,001$), а также увеличение числа новорождённых, выписанных

домой без госпитализации в ОРИТН и ОПН ($p=0,034$). У недоношенных пациентов с ТТН в анамнезе лечение по протоколу СРАР привело к снижению частоты регистрации диагнозов ЦП в возрасте одного года жизни ($p=0,010$).

В ходе исследования доказано, что применение протокола СРАР не увеличивало частоту пневмоторакса у детей любого гестационного возраста. Наличие пневмоторакса было связано с характером патологии – чаще ВП, являющейся причиной ДН. При этом, наблюдается ассоциация синдрома утечки воздуха с ГВ: 100% пневмотораксов были у доношенных с ТТН, и 2/3 случаев у доношенных с ВП.

Также, по результатам проведённого исследования можно сделать вывод, что шкалу Сильверман возможно применять, как альтернативу шкале Доунс при использовании разработанного протокола СРАР-терапии в родильном зале у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации, с аналогичными критериями балльной оценки ДН по алгоритму протокола. Выявлено, что при оценке по шкале Сильверман на 20-й минуте 4 [3; 4] балла и одновременной оценке по шкале Доунс на 1 балл выше и наличии O_2 зависимости до 40 % ОР госпитализации в ОРИТН составляет 8,51; 95% ДИ 2,01-36,02, с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,1%. При развитии ДН в родильном зале у новорождённых с ГВ $\geq 35^0$ недель в течение 60 минут после рождения, исходная оценка ДН в баллах (то есть оценка при старте СРАР-терапии) по шкале Доунс ≥ 4 прогнозирует госпитализацию в ОРИТН с ОР 3,91, 95% ДИ 1,30-11,72, чувствительностью 88,9% и специфичностью 45,7%. На основании полученных данных выполнено обновление стандартизированного протокола СРАР с возможностью оценки ДН по обеим шкалам, в каждом временном периоде, а также обязательную оценку на 20-й минуте СРАР по обеим шкалам. Оптимизированный алгоритм протокола СРАР представлен на рисунке 4.3, а текст обновления выделен красным цветом, жирным начертанием.

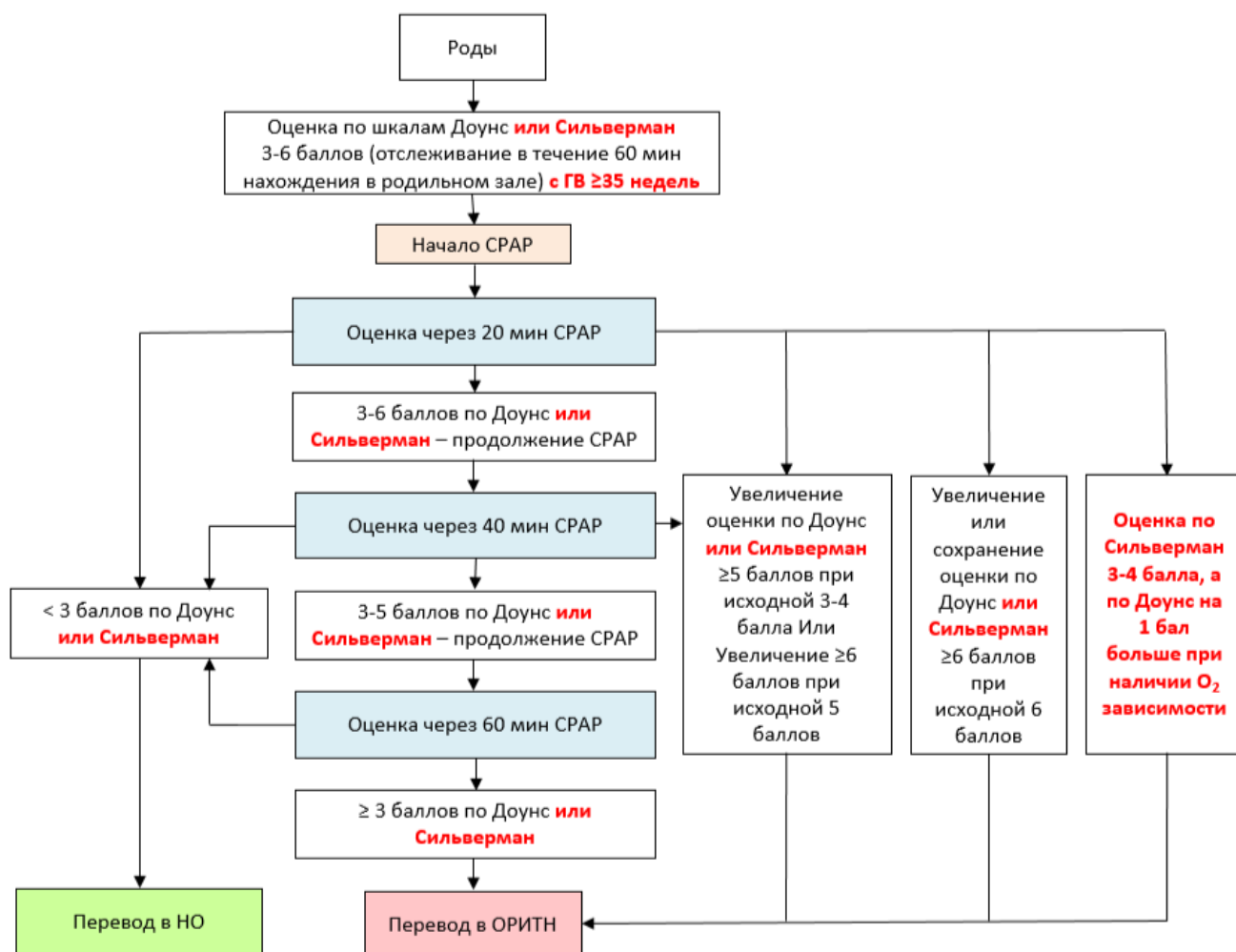


Рисунок 4.3 – Оптимизированный алгоритм стандартизированного протокола СРАР-терапии в родильном зале

Внедрение протокола СРАР при снижении госпитализации в интенсивные неонатальные отделения и сокращении сроков госпитализации оказало также значимый социально-экономический эффект. Больше новорождённых остаются с матерью с первых суток, что снижает стресс ребёнка и родителей, нагрузку на персонал интенсивных неонатальных отделений и амбулаторное звено, повышается доступность помощи и удовлетворённость пациентов, формируя долгосрочное положительное восприятие населением системы родовспоможения и здравоохранения в целом.

Экстраполируя данные проведённых исследований о частоте случаев ДН у доношенных и недоношенных новорождённых и эффективности применения протокола СРАР-терапии в родильном зале рассчитано, что с момента внедрения

протокола приблизительная сумма сэкономленных средств ТФОМС в год составляет ~ 73 000 000 рублей.

Учитывая вышеперечисленные данные, протокол СРАР можно рассматривать, как универсальную стратегию респираторной терапии в родильном зале у всех новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛОКАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Целью настоящего этапа исследования был анализ факторов повреждения мягких тканей носа новорождённых детей вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии, разработка и валидизация комплекса профилактики и лечения повреждений, а также разработка модели головы новорождённого, используемой в обучении медицинского персонала технологиям ухода за пациентами, находящимися на неинвазивной респираторной терапии.

5.1 Анализ факторов повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорождённых

Для осуществления поставленных цели и задач выполнено ретроспективное исследование по анализу частоты, характера и предрасполагающих факторов повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорождённых. Были выделены все новорождённые, прошедшие госпитализацию в ОРИТН и ОПН за 2022 г. с проведением неинвазивной респираторной терапии.

В таблице 5.1 представлены некоторые характеристики пациентов основной выборки. Так медиана ГВ была 34 [31,7; 37,0] недель, а массы тела при рождении 2200 [1562,5; 3077,5] г. Из 558 детей ИВЛ проводилась лишь у четверти, а из методов неинвазивной респираторной терапии VinCPAP выполнен всем пациентам с медианой продолжительности 1 [1; 2] суток, НПК 36 (6,4%) пациентам с продолжительностью 4,5 [2; 7,25] суток. Все дети основной выборки были госпитализированы в ОРИТН с продолжительностью 1 [1; 4] сутки и общей продолжительностью госпитализации в перинатальном центре 19 [11; 36] суток.

Таблица 5.1 – Характеристика пациентов основной выборки исследования

Показатели	Основная выборка исследования, (n=558), абс. (%) / Me [Q1; Q3]
ГВ (нед)	34 [31,7; 37,0]
Масса тела рождения (г)	2200 [1562,5; 3077,5]
ИВЛ в ОРИТН (n)	159 (24,4)
ИВЛ продолжительность (сут)	2 [1; 4]

BinCPAP в ОРИТН (n)	558 (100)
Продолжительность BinCPAP (сут)	1 [1; 2]
НПК (n)	36 (6,4)
Продолжительность НПК (сут)	4,5 [2; 7,25]
Общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии (CPAP+ НПК) (сут)	1 [1; 2]
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 4]
Общая продолжительность госпитализации (сут)	19 [11; 36]

В таблице 5.2 представлена информация характеризующая продолжительность всех видов респираторной терапии – CPAP, НПК и продолжительность совместного использования перечисленных методов.

Таблица 5.2 – Продолжительность неинвазивной респираторной терапии

Продолжительность респираторной терапии (сут)	CPAP (n=558), абс. (%)	O ₂ канюли (n=40), абс. (%)	Общая продолжительность респираторной терапии CPAP + O ₂ канюли (n=558), абс. (%)
1	412 (73,8)	8 (20,0)	411 (73,6)
2	61 (10,9)	4 (10,0)	59 (10,5)
3	18 (3,2)	5 (12,5)	18 (3,2)
4	12 (2,1)	5 (12,5)	13 (2,3)
5	11 (1,9)	6 (15,0)	10 (1,7)
6	7 (1,2)	1 (2,5)	5 (0,8)
7	3 (0,5)	2 (5,0)	2 (0,3)
8	7 (1,2)	2(5,0)	4 (0,7)
9	4 (0,7)	1(2,5)	4 (0,7)
10-19	15 (2,6)	6 (15,0)	19 (3,4)
20-29	5 (0,8)	0	4 (0,7)
30-39	3 (0,5)	0	6 (1,0)
40-49	0	0	3 (0,5)

В основной выборке исследования у 56 (10,0%) детей зарегистрировано какое-либо повреждение носа и/или носовых ходов в соответствие с классификацией по шкале Fischer, представленной в главе 2 «Материалы и методы исследования». Из них повреждения носа 1 стадии зарегистрированы у 43 (7,7%) детей, 2 стадии у 11 (1,9%) и 3 стадии у 2 (0,3%) пациентов. Также отмечено, что повреждения носовых ходов зафиксированы у 20 (3,5%) детей, у каждого из которых также присутствовало повреждение носа 1-3 стадии.

Сравнительный анализ подгрупп пациентов с повреждением и без повреждения носа выявил статистически значимые различия по всем анализируемым показателям, представленным в таблице 5.3. Так пациенты без

повреждения носа характеризовались большим ГВ (35 [32; 37] против 27 [26; 28,5] недель), массой тела при рождении (2365 [1750; 3170] против 950 [850; 1125] г), меньшей частотой ИВЛ (115 (22,9%) против 44 (78,6%)) и её продолжительностью (1 [1; 3] против 4,5 [2,5; 14] суток). Всем пациентам обеих подгрупп проводилась СРАР-терапия в ОРИТН с меньшей продолжительностью в подгруппе детей без повреждения носа (1 [1; 1] против 8 [6; 15,5] суток). Частота использования НПК была ниже у детей без повреждения (5 (1,0%) против 31 (55,4%)) с меньшей продолжительностью терапии данным методом (1 [1; 1] против 5 [3; 9] суток). Закономерно общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии оказалась выше в подгруппе детей с повреждением носа (11 [6,5; 19] против 1 [1; 1] суток). Продолжительность лечения в ОРИТН (27 [13; 44,5] против 1 [1; 3] суток) и общая продолжительность госпитализации (75,5 [57,5; 97] против 17 [10; 30] суток) была выше в подгруппе с повреждением носа. Уровень статистической значимости во всех случаях $p < 0,001$, кроме продолжительности терапии НПК ($p = 0,003$).

Таблица 5.3 – Сравнительная характеристика подгрупп пациентов без повреждения носа ($n=502$) и с повреждением носа ($n=56$)

Показатели	Подгруппа без повреждения носа ($n=502$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Подгруппа с повреждением носа ($n=56$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	p
ГВ (нед)	35 [32; 37]	27 [26; 28,5]	$<0,001^*$
Масса тела рождения (г)	2365 [1750; 3170]	950 [850; 1125]	$<0,001^*$
ИВЛ в ОРИТН (n)	115 (22,9)	44 (78,6)	$<0,001^*$
ИВЛ продолжительность (сут)	1 [1; 3]	4,5 [2,5; 14]	$<0,001^*$
BinCPAP в ОРИТН (n)	502 (100)	56 (100)	1,0
Продолжительность BinCPAP (сут)	1 [1; 1]	8 [6; 15,5]	$<0,001^*$
НПК (n)	5 (1,0)	31 (55,4)	$<0,001^*$
Продолжительность НПК (сут)	1 [1; 1]	5 [3; 9]	0,003*
Общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии (CPAP + НПК) (сут)	1 [1; 1]	11 [6,5; 19]	$<0,001^*$
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	1 [1; 3]	27 [13; 44,5]	$<0,001^*$
Общая продолжительность госпитализации (сут)	17 [10; 30]	75,5 [57,5; 97]	$<0,001^*$

В подгруппе детей с повреждением носа ($n=56$), выделены пациенты с более лёгкой 1-й стадией ($n=43$) и более тяжёлыми 2-й и 3-й стадиями повреждения ($n=13$), которые характеризуются эрозией, изъязвлением и некрозом кожи и нижележащих тканей. С целью выявления предрасполагающих факторов проведён сравнительный анализ в выделенных подгруппах, представленный в таблице 5.4. Так пациенты с более тяжёлым повреждением характеризовались меньшим ГВ (26 [24; 26] против 28 [26; 29] недель, $p<0,001$) и массой тела при рождении (740 [700; 850] против 1080 [890; 1230] г, $p<0,001$), сравнимой частотой и продолжительностью ИВЛ ($p=0,869$ и $p=0,519$ соответственно), в 3 раза более длительной продолжительностью BinCPAP (21 [18; 27] против 7 [5; 9] суток, $p<0,001$), большей частотой (12 (92,3%) против 19 (44,2%), $p=0,002$) и продолжительностью (7 [5; 12] против 4 [2; 6] суток, $p=0,005$) применения НПК и общей продолжительностью неинвазивной респираторной терапии (32 [25; 37] против 9 [6; 13] суток, $p<0,001$). Продолжительность лечения в ОРИТН (52 [46; 58] против 17 [11; 34] суток) и общая продолжительность госпитализации (98 [84; 124] против 74 [53; 89] суток) была выше у пациентов с повреждением носа 2-3 стадии, с уровнем значимости $p<0,001$ в обоих случаях. Определено, что применение НПК увеличивает риск повреждение носа 2-3 стадии с ОР 18,0; 95% ДИ 2,481-130,581.

Таблица 5.4 – Сравнительная характеристика подгрупп детей с повреждением носа 1 стадии ($n=43$) и повреждением носа 2-3 стадии ($n=13$)

Показатели	Подгруппа с повреждением 1 стадии ($n=43$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Подгруппа с повреждением 2-3 стадии ($n=13$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	p
ГВ (нед)	28 [26; 29]	26 [24; 26]	$<0,001^*$
Масса тела рождения (г)	1080 [890; 1230]	740 [700; 850]	$<0,001^*$
ИВЛ в ОРИТН (n)	34 (79,1)	10 (76,9)	0,869
ИВЛ продолжительность (сут)	4 [3; 12]	7,5 [2; 26]	0,519
BinCPAP в ОРИТН (n)	43 (100)	13 (100)	1,0
Продолжительность BinCPAP (сут)	7 [5; 9]	21 [18; 27]	$<0,001^*$
НПК (n)	19 (44,2)	12 (92,3)	0,002*
Продолжительность НПК (сут)	4 [2; 6]	7 [5; 12]	0,005*
Общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии (CPAP + НПК) (сут)	9 [6; 13]	32 [25; 37]	$<0,001^*$

Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	17 [11; 34]	52 [46; 58]	<0,001*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	74 [53; 89]	98 [84; 124]	<0,001*

В таблице 5.5 приведён сравнительный анализ подгрупп пациентов без повреждения носовых ходов и с повреждением. Дети с выявленным повреждением носовых ходов характеризовались меньшим ГВ (26 [25,5; 27] против 28 [26; 30] недель, $p=0,004$) и массой тела при рождении (850 [740; 947,5] против 1100 [895; 1317,5] г, $p<0,001$). Частота и продолжительность ИВЛ не различалась у пациентов анализируемых подгрупп ($p=0,627$ и $p=0,488$ соответственно). Новорождённые с повреждением носовых ходов отличались большей продолжительностью СРАР-терапии (18 [12; 21,5] против 7 [5; 8,5] суток, $p<0,001$), большей частотой (18 (90,0%) против 13 (36,1%), $p<0,001$) и продолжительностью применения НПК (7,5 [4; 11] против 3 [2; 5] суток, $p=0,001$) и общей продолжительностью неинвазивной респираторной терапии (22,5 [18,5; 33,5] против 8 [5,5; 10,5] суток, $p<0,001$). Повреждения носа 1-й стадии преобладали в подгруппе без повреждения носовых ходов (35 (97,2%) против 8 (40,0%), $p<0,001$) и, напротив, повреждения 2-й стадии встречались чаще у пациентов с повреждением носовых ходов (10 (50,0%) против 1 (2,8%), $p<0,001$), также как и оба случая повреждений 3-й стадии ($p=0,123$). Пациенты с повреждением носовых ходов дольше проходили лечение в условиях ОРИТН (44,5 [32,5; 57] против 16 [10; 33] суток, $p<0,001$) с более продолжительным периодом общей госпитализации (97 [75,5; 111,5] против 68,5 [53; 82] суток, $p<0,001$). Определено, что применение НПК увеличивает риск повреждения носовых ходов с ОР 2,492; 95% ДИ 1,576 -3,942.

Таблица 5.5 – Сравнительная характеристика подгрупп детей без повреждения ($n=36$) и с повреждением ($n=20$) носовых ходов

Показатели	Подгруппа без повреждения носовых ходов ($n=36$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	Подгруппа с повреждением носовых ходов ($n=20$), абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	p
ГВ (нед)	28 [26; 30]	26 [25,5; 27]	0,004*
Масса тела рождении (г)	1100 [895; 1317,5]	850 [740; 947,5]	<0,001*

ИВЛ в ОРИТН (n)	29 (80,6)	15 (75,0)	0,627
ИВЛ продолжительность (сут)	4 [2; 12]	6 [3; 26]	0,488
BinCPAP в ОРИТН (n)	36 (100)	20 (100)	1,0
Продолжительность BinCPAP (сут)	7 [5; 8,5]	18 [12; 21,5]	<0,001*
НПК (n)	13 (36,1)	18 (90,0)	<0,001*
Продолжительность НПК (сут)	3 [2; 5]	7,5 [4; 11]	0,001*
Общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии (CPAP + НПК) (сут)	8 [5,5; 10,5]	22,5 [18,5; 33,5]	<0,001*
Повреждение носа 1 стадии (n)	35 (97,2)	8 (40,0)	<0,001*
Повреждение носа 2 стадии (n)	1 (2,8)	10 (50,0)	<0,001*
Повреждение носа 3 стадии (n)	0	2 (10,0)	0,123
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	16 [10; 33]	44,5 [32,5; 57]	<0,001*
Общая продолжительность госпитализации (сут)	68,5 [53; 82]	97 [75,5; 111,5]	0,001*

При анализе, проведённом в основной выборке пациентов (табл. 5.6), было отмечено, что наибольшая частота повреждений носа, в том числе 1, 2 и 3 стадии, а также повреждения носовых ходов встречалась у детей в сроке 24⁰-27⁶ недель гестации. С увеличением ГВ уменьшалась частота всех типов и стадий повреждения, а в сроке $\geq 30^0$ недель гестации полностью отсутствовали повреждения 2-3 стадии и повреждения носовых ходов, повреждения же 1-й стадии были единичны. У доношенных не зарегистрировано случаев повреждения носа и носовых ходов. Стоит отметить, что в исследовании отсутствовали дети младше 24⁰ недель гестации.

Таблица 5.6 – Характеристика повреждений носа в соответствии с гестационным возрастом

Гестационный возраст (недели)	24 ⁰ -27 ⁶ , (n=39), абс. (%)	28 ⁰ -29 ⁶ , (n=40), абс. (%)	30 ⁰ -31 ⁶ , (n=61), абс. (%)	32 ⁰ -33 ⁶ , (n=79), абс. (%)	34 ⁰ -36 ⁶ , (n=163), абс. (%)	$\geq 37^0$, (n=176), абс. (%)
Всего повреждений носа (n=56)	33 (84,6)	14 (35,0)	3 (4,9)	3 (3,7)	3 (1,8)	0 (0,0)
Повреждение 1 стадии (n=43)	22 (56,4)	12 (30,0)	3 (4,9)	3 (3,7)	3 (1,8)	0 (0,0)
Повреждение 2 стадии (n=11)	9 (23,0)	2 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повреждение 3 стадии (n=2)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Повреждение носовых ходов (n=20)	16 (41,0)	14 (35,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Выделен наиболее уязвимый к изучаемым повреждениям носа и носовых ходов гестационный возраст – дети 24⁰-29⁶ недель, в котором со статистически значимой разницей ($p < 0,001$ во всех случаях) регистрируются повреждения носа (47 (59,4%) против 9 (1,8%)), в том числе 1-й стадии (34 (43,0%) против 9 (1,8%)), все случаи повреждения 2-3 стадии и повреждения носовых ходов в отличие от пациентов с ГВ $\geq 30^0$ недель. Сравнительный анализ представлен в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Сравнительная характеристика частоты повреждения носа у групп пациентов с ГВ 24⁰-29⁶ (n=79) и ГВ $\geq 30^0$ (n=479)

Показатели	ГВ 24 ⁰ -29 ⁶ (n=79), абс. (%)	ГВ $\geq 30^0$ (n=479), абс. (%)	p
Всего повреждений носа (n=56)	47 (59,4)	9 (1,8)	<0,001*
Повреждение носа 1 стадии (n=43)	34 (43,0)	9 (1,8)	<0,001*
Повреждение носа 2-3 стадии (n=13)	11 (16,4)	0	<0,001*
Повреждение носовых ходов (n=20)	20 (25,3)	0	<0,001*

В ходе исследования рассчитано время возникновения повреждений носа. Так повреждения 1-й стадии регистрировалось на 2 [2; 3] сутки, 2-й стадии на 14 [11; 16] сутки и повреждения новых ходов на 10 [7; 12,5] сутки проведения неинвазивной респираторной терапии (табл. 5.8). Отмечено, что повреждения развивалась последовательно от 1-й до 3-й стадии.

Таблица 5.8 – Время возникновения повреждения носа от начала проведения неинвазивной респираторной терапии

Показатели	Me [Q1; Q3]	Минимум – Максимум
Повреждения 1 стадии (n=43), сут	2 [2; 3]	1 - 6
Повреждения 2-3 стадии (n=13), сут	14 [11; 16]	10 - 25
Повреждение носовых ходов (n=20), сут	10 [7; 12,5]	4 - 24

5.2 Комплекс мероприятий по сокращению количества травм мягких тканей носа у новорождённых вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии

С целью снижения частоты повреждения мягких тканей носа и носовых ходов разработан комплекс мероприятий в основе которого лежит профилактическое и лечебное использование гидроколлоидных повязок (патчей) у

новорождённых. На основании предыдущего исследования выделены пациенты с наиболее подверженным повреждением ГВ – 24⁰-29⁶ недель. Также обязательным условием исследования было использование мероприятий по уходу за новорождённым, находящимися на неинвазивной респираторной поддержке. Проведено проспективное исследование эффективности и безопасности применения патчей в сравнении с группой контроля.

Сравнительный анализ некоторых характеристик пациентов групп К и И не выявил статистически значимых отличий по ГВ и массе тела при рождении ($p>0,05$), однако в группе К преобладали мальчики (44 (55,7%) против 19 (33,9%), $p=0,012$). Важно отметить, что в ГВ 22⁰-23⁶ недель в группе И включено 2 ребёнка, а в группе К дети с таким ГВ отсутствовали. Частота и продолжительность ИВЛ и СРАР, а также общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии были сопоставимы в группах сравнения ($p>0,05$). Частота применения метода НПК также не различалась, однако его продолжительность была статистически значимо более длительной в группе И (10 [5; 14] против 5 [3; 8], $p=0,004$).

Не различалась продолжительность госпитализации в ОРИТН и общая продолжительность лечения в отделениях перинатального центра. По поводу выявленной хирургической патологии трое детей в группе К и один ребёнок в группе И были переведены в другую МО. Летальные исходы в анализируемых группах отсутствовали. Данные анализа представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Сравнительный анализ характеристик групп контроля ($n=79$) и исследования ($n=56$)

Показатели	Группа К ($n=79$) абс (%) / Me [Q1; Q3]	Группа И ($n=56$) абс (%) / Me [Q1; Q3]	p
Гестационный возраст (нед)	28 [26; 29]	27 [26; 28,5]	0,839
Масса тела при рождении (г)	990 [850; 1160]	935 [820; 1200]	0,863
Мужской пол (n)	44 (55,7)	19 (33,9)	0,012*
ИВЛ (n)	53 (67,1)	30 (53,6)	0,112
Продолжительность ИВЛ (сут)	5 [3; 10]	10,5 [4; 24]	0,057
BinCPAP в ОРИТН (n)	79 (100)	56 (100)	1,0
Продолжительность BinCPAP (сут)	5 [2; 10]	7 [3; 15,5]	0,247
НПК (n)	33 (41,8)	15 (26,8)	0,073

Продолжительность НПК (сут)	5 [3; 8]	10 [5; 14]	0,004*
Общая продолжительность неинвазивной респираторной терапии (CPAP + НПК) (сут)	6 [3; 14]	7,5 [3; 18]	0,355
Продолжительность госпитализации в ОРИТН (сут)	16 [6; 34]	19,5 [7; 30,5]	0,852
Общая продолжительность госпитализации (сут)	71 [55; 90]	61,5 [36,5; 91,5]	0,258
Перевод в другую МО (n)	3 (3,8)	1 (1,8)	0,641
Летальный исход (n)	0 (0)	0 (0)	1,0

При оценке частоты и характера повреждений носа, представленной в таблице 5.10, отмечено, что применение комплекса профилактических и лечебных мероприятий позволило статистически значимо снизить частоту повреждений носа в целом (18 (32,1%) против 47 (59,5%), $p=0,002$) без статистически значимой разницы по частоте повреждений 1, 2 и 3 стадии ($p>0,05$). Также отмечено, что в группе И снизилась частота повреждений носовых ходов (4 (7,1%) против 20 (25,3%), $p=0,006$). Рассчитано, что ОР повреждения носа в группе К составил 1,85 с 95% ДИ 1,21-2,82.

Таблица 5.10 – Сравнительный анализ частоты и характера повреждений носа пациентов групп контроля ($n=79$) и исследования ($n=56$)

Признаки	Группа К ($n=79$) abc (%)	Группа И ($n=56$) abc (%)	p
Повреждение носа (n), в том числе:	47 (59,5)	18 (32,1)	0,002*
– 1 стадии (n)	34 (43,0)	15 (26,7)	0,054
– 2 стадии (n)	11 (13,9)	3 (5,3)	0,152
– 3 стадии (n)	2 (2,5)	0 (0)	0,510
Повреждение носовых ходов (n)	20 (25,3)	4 (7,1)	0,006*

Проведённый анализ времени возникновения повреждений после начала неинвазивной респираторной терапии показал, что в группе К у 38 (80,8%) пациентов повреждение носа возникли в первые 3 суток. В группе И используя профилактическое применение патчей в первые трое суток зарегистрировано 3 (16,6%) случая повреждения, которые ограничились 1 стадией ($p<0,001$). Остальные 15 случаев повреждений носа у пациентов группы И возникли в ПКВ 30⁰-31⁶ недель, в отсутствии профилактического применения патчей, согласно протоколу исследования. В данных 15 случаях применялось лечебное использование патчей. Стоит отметить, что нежелательные явления в виде

патологической реакции кожных покровов новорождённых в процессе профилактического и лечебного применения патчей не зарегистрированы.

5.3 Создание манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для совершенствования технологий ухода и профилактики осложнений

С целью разработки модели головы новорождённого ребёнка для тестирования аппаратов неинвазивной респираторной терапии и обучения медицинских работников нами выполнена НИОКР, состоящая из 4-х стадий:

1. разработка и создание симуляционной модели головы;
2. испытания симуляционной модели головы, используя аппарат неинвазивной респираторной терапии СРАР и измерительное оборудование;
3. выявление зон наибольшего давления лицевого интерфейса;
4. образовательные мероприятия медицинских работников с использованием симуляционной модели головы.

Стадия 1 – разработка и создание симуляционной модели головы.

Основой для разработки симуляционной модели стали обезличенные результаты компьютерной томографии (КТ) новорожденных. Результаты КТ выбирались среди пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ СО «ЕКПЦ», при обследовании которых не было диагностировано патологии головы, шеи, и грудной клетки [304]. Использовались обезличенные данные КТ 3-х доношенных детей, а персональная информация о пациентах не фигурировала ни в одном документе исследования. На основе имеющихся 3D изображений была сделана анатомически верная модель черепа и шейного отдела позвоночника с готовыми замками крепления в литевой форме, представленные на рисунке 5.3. Анатомические образования, которые не влияют на строение лицевого скелета и не являются структурами, влияющими на строение дыхательной системы – были упрощены. Нижнечелюстной сустав был упрощен и смоделирован с условием сохранения

подвижности после заливки силиконовым компаундом [308]. Окончательная модель нижней челюсти со специально разработанными замками, которые присоединяясь к ответной части в черепе, сохраняют свободных ход и позволяют легко прикреплять и откреплять челюсть (рис. 5.1).

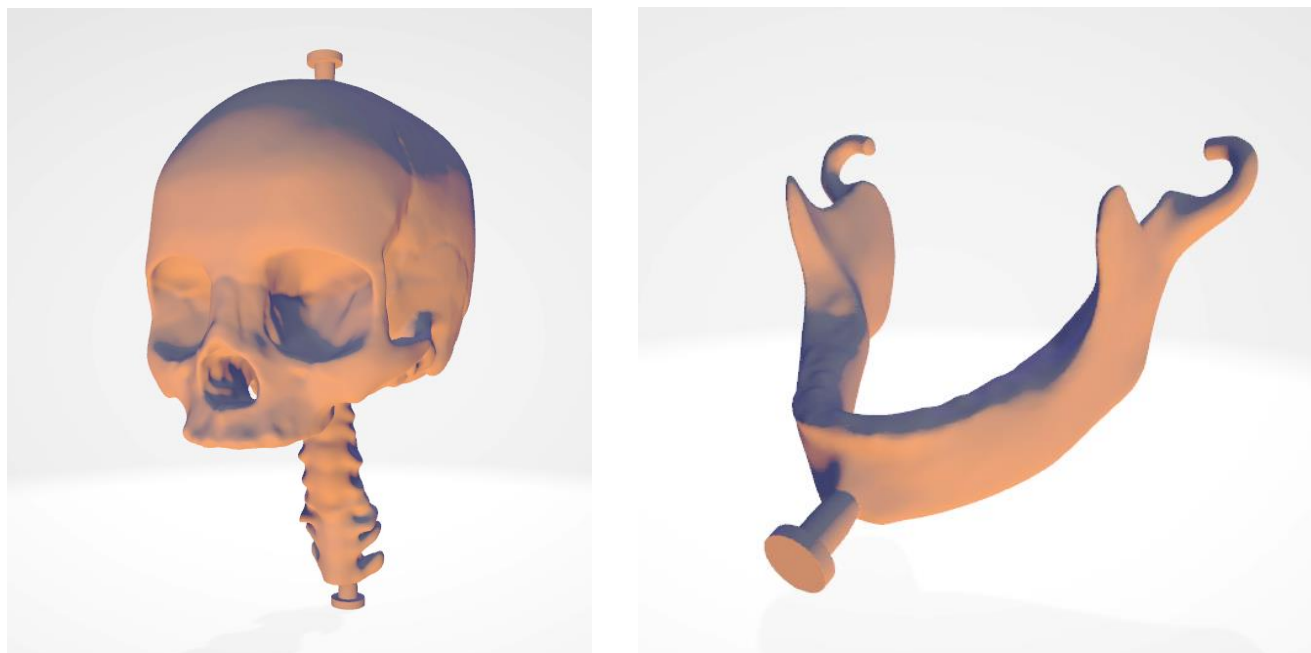


Рисунок 5.1 – Череп и позвоночник (слева); нижняя челюсть (справа)

Используя как ориентир имеющиеся костные образования, был сформирован обезличенный образ новорожденного, без использования лица реального пациента. Главным условием было соблюдение пропорций и верных размеров носа, рта, и их средневзвешенное положение на лице у новорожденного, при этом учитывались реальные усредненные размеры новорожденных на основании ручных измерений и данных КТ [49]. При формировании дыхательных путей учитывались естественные искривления и сужения, наличие сброса воздуха при использовании назальных интерфейсов при проведении неинвазивной респираторной поддержки. Также симуляционная модель позволяет, путем введения в анатомически верную ротовую полость специальной вставки, блокировать выход воздуха из ротовой полости, не нарушая при этом общий поток. Верхние дыхательные пути были смоделированы из нескольких частей, таким образом, чтобы они собирались в единую систему внутри черепа, имели анатомическую точность, но при этом, после

заливки силиконовым компаундом, их можно было извлечь из модели головы [248]. Разработаны 3D модели вставок для формирования языка, ротовой полости и верхних дыхательных путей. На рисунке 5.2 изображена готовая модель вставки, формирующей язык и ротовую полость, одна из двух вставок, которые формируют носовые ходы (вставки выполнены симметрично), а также вставка, формирующая продолжение носовых ходов, носоглотки, входа в трахею и трахею.

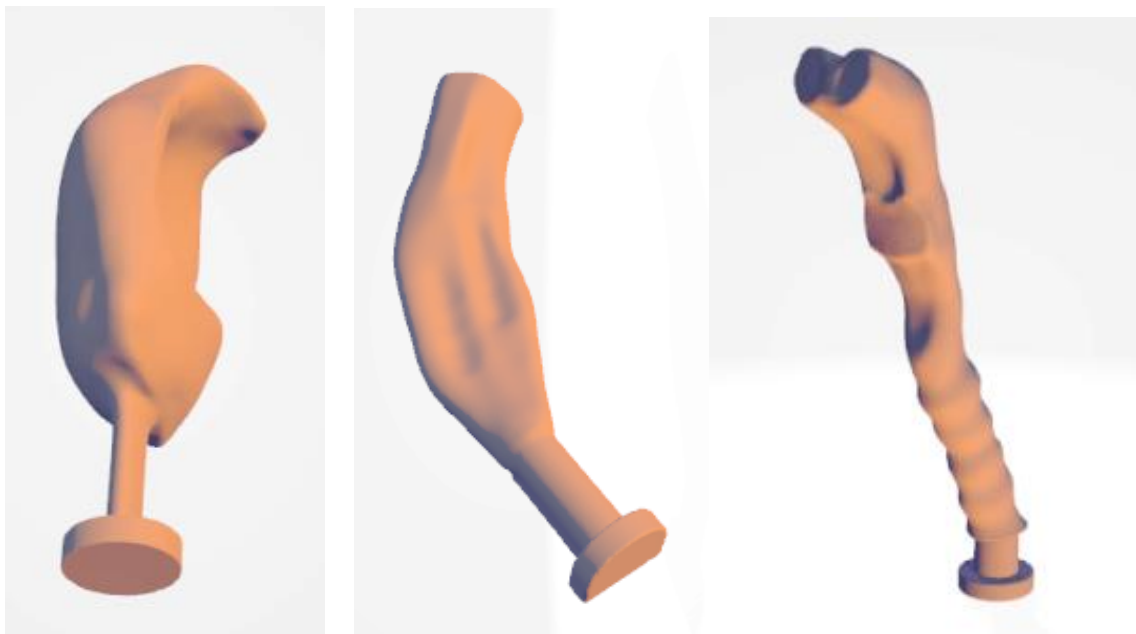


Рисунок 5.2 – Вставки: ротовая полость (слева); носовой ход (центр); ротоглотка, вход в трахею и трахея (справа)

Следующим этапом была разработка формы для наполнения ее силиконовым компаундом с анатомически точным размещением в ней модели черепа, воздухоносных путей, и с переносом на череп лица новорожденного ребенка. Разработаны нижняя и верхняя части литьевых форм, в которых расположены специальные зоны для фиксации вышеописанных вставок и отверстия для заливки силикона и отхождения воздуха (рис. 5.3).

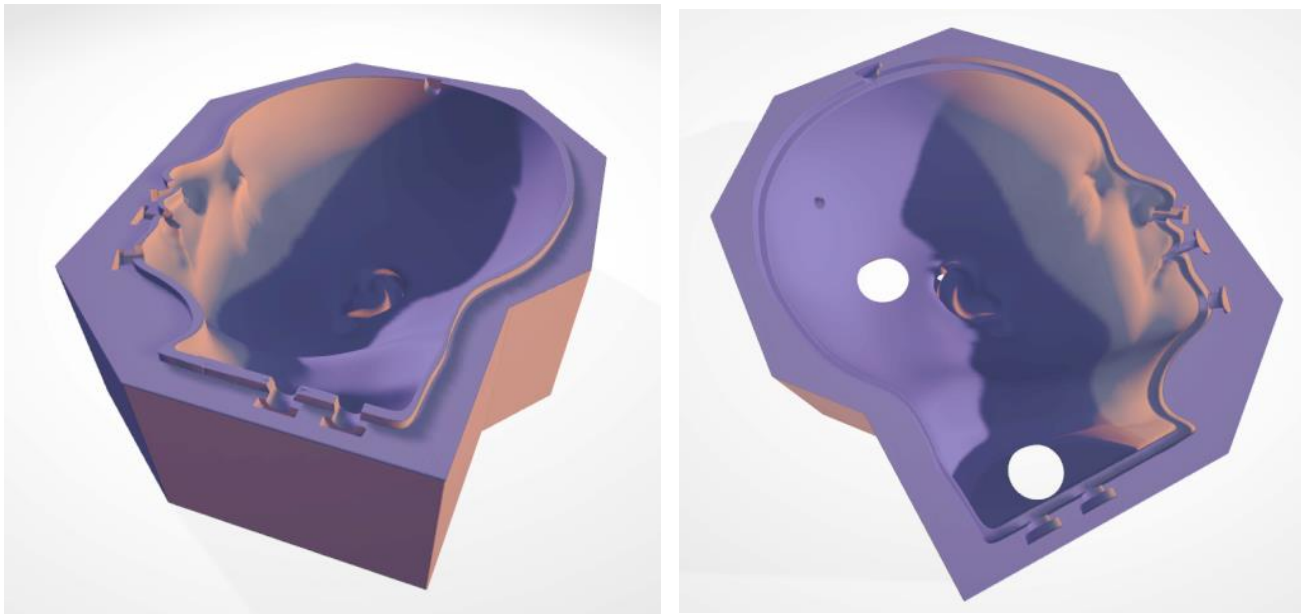


Рисунок 5.3 – Литьевые формы: нижняя часть (слева), верхняя часть (справа)

При разработке формы для литья учитывались возможность последующего свободного извлечения готовой модели после заливки силиконом и повторного использования формы для литья (для этого форма была выполнена из двух разборных половин, сделанных таким образом, чтобы не было смещения анатомических образований и черт лица при заливке силиконом). Учитывались условия герметичности, для чего по всему периметру формы был разработан и выполнен специальный бортик, препятствующий вытеканию силикона, который обладает высокой текучестью.

Разработаны специальные замки крепления костных структур и вставок, которые исключают смещение при заливке и при этом обладают герметичностью. Опытным путем были выявлены самые проблемные в заливке участки модели и разработаны специальные каналы для свободного выхода воздуха, что способствовало полному заполнению модели силиконом.

После разработки всех моделей они были распечатаны на 3D принтере, методом послойного осаждения (FDM) с использованием PLA пластика. При удалось добиться минимально возможной толщины слоя – 0,1 мм на слой. На рисунке 5.4 последовательно представлены детали макета, закреплённые в нижней литейной форме – череп с нижней челюстью, дыхательные пути и фото с

совместной фиксацией в литевой форме черепа, нижней челюсти и дыхательных путей.



Рисунок 5.4 – Детали модели, закреплённые в нижней части литевой формы: череп (слева); вставки дыхательных путей (центр); череп с нижней челюстью и установленными вставками (справа)

При сборке модели контролировалось правильное расположение дыхательных путей, проводилась дополнительная герметизация и стягивание формы для литья при помощи специальной изолирующей ленты. После проверки герметичности водой – выполнялось наполнение двухкомпонентным дегазированным силиконовым компаундом на основе платины, твердостью 1А по Шору с добавлением красителя «кожа». Силикон данной плотности позволяет имитировать ткани человека, что в сочетании с анатомической точностью позволяет максимально верно позиционировать интерфейсы респираторных систем [127]. После полного застывания силикона готовая модель извлекалась из литевой формы, а из модели удалялись вставки. На рисунке 5.5 можно увидеть внешний вид модели головы, ротовую полость, язык и окружающее пространство, а также наружный отдел носовых ходов. В нижней части манекена располагается отверстие выхода дыхательных путей – трахеи с естественными сужениями.

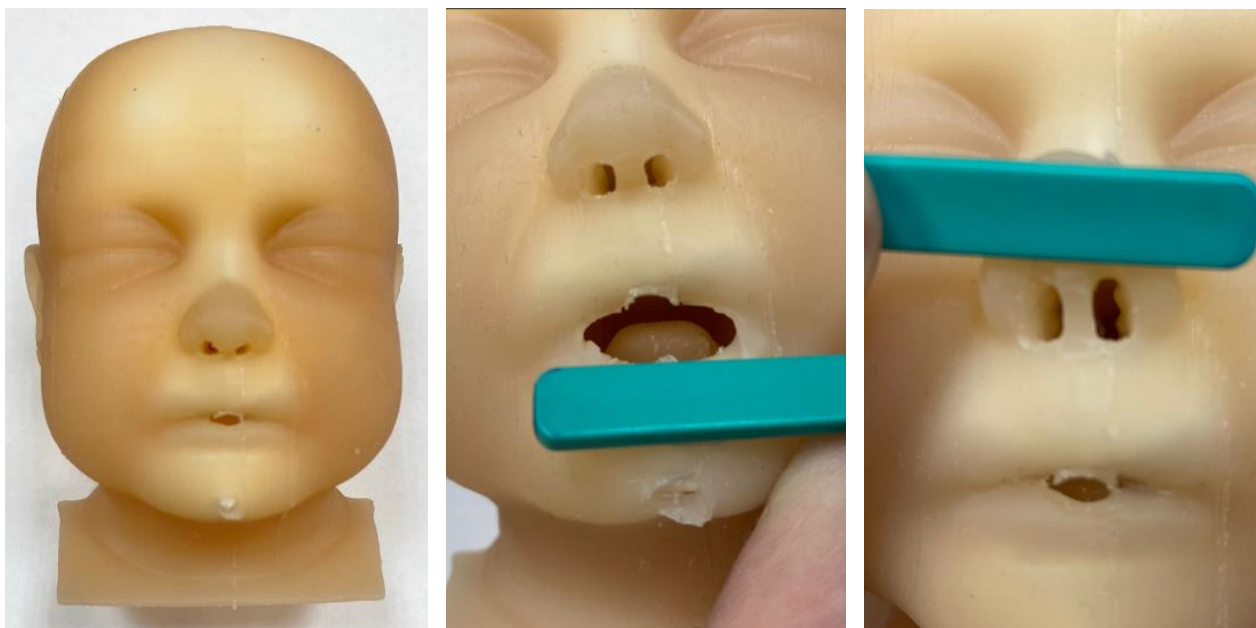


Рисунок 5.5 – Готовая модель головы (слева); ротовая полость с отогнутой губой (центр); носовые ходы (справа)

Для изготовления модели нам понадобились аппараты и расходные материалы, представленные в главе 2 «Материалы и методы исследования». Основное внимание уделялось выбору силикона, который воспроизводил мягкость тканей новорожденного и был совместим с медицинскими приборами.

Стадия 2 – испытания симуляционной модели головы на аппарате респираторной терапии.

Симуляционная модель имеет возможность интеграции адаптера для подключения измерительной аппаратуры для замера давления в дыхательных путях при проведении испытаний дыхательной аппаратуры. Можно подключать систему искусственного легкого, что позволяет испытывать дыхательное оборудование, и осуществлять обучение медицинского персонала по настройке и выбору правильных параметров режим респираторной поддержки, а анатомически верная ротовая полость имеет возможность введения специальной вставки, для блокирования выхода воздуха из ротовой полости, не нарушая при этом общий поток. Подключения измерительной аппаратуры к дыхательным путям позволяет выполнять симуляцию различных клинических сценариев, включая настройку и

тестирование аппаратов, режимов, параметров и оборудования для проведения неинвазивной респираторной терапии.

Специальная вставка, для ротовой полости, позволяет блокировать выход воздуха через нее, создавая условия для симуляции утечек или их отсутствия, что является важным фактором для испытаний дыхательной аппаратуры. Одним из преимуществ модели является возможность подключения к любым измерительным системам для отслеживания параметров дыхания в процессе испытаний.

Разработанный образец симуляционной модели головы новорождённого подключали к аппарату СРАР-терапии Infant Flow при помощи стандартных силиконовых назальных масок и канюль размера L, подобранных с учётом рекомендации производителя назальных интерфейсов, в соответствии с размером носовых ходов. Проверяли надежность креплений различных интерфейсов, основное требование было создание максимально возможной герметичности, без сдавливания мягкого покрытия манекена, таким образом, мы моделировали реальные условия работы оборудования. Тестировали работу оборудования при различных настройках. Измерение давление производилось прибором CitrexH4, с действующим сроком поверки. Аппарат Infant Flow и назальные интерфейсы были подключены к манекену согласно инструкциям производителя.

Проводилось последовательно две фазы измерений по 10 измерений на каждом уровне потока от 2 до 12 л/мин, который устанавливался по данным CitrexH4 в дыхательном контуре. Первая фаза – CitrexH4 фиксирован к ЭТТ, рот закрыт ротовой вставкой (рис. 5.6). Вторая фаза – CitrexH4 фиксирован к ЭТТ, рот открыт – ротовая вставка извлекалась (рис. 5.7).

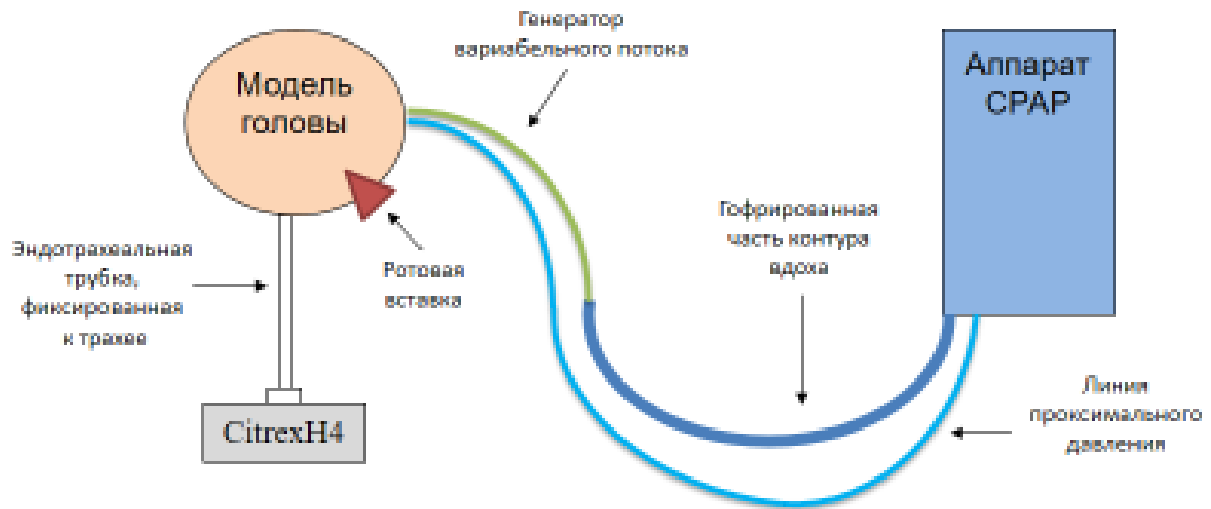


Рисунок 5.6 – Первая фаза испытания давления. CitrexH4 подключен к эндотрахеальной трубке, фиксированной к трахеи модели головы. С ротовой вставкой

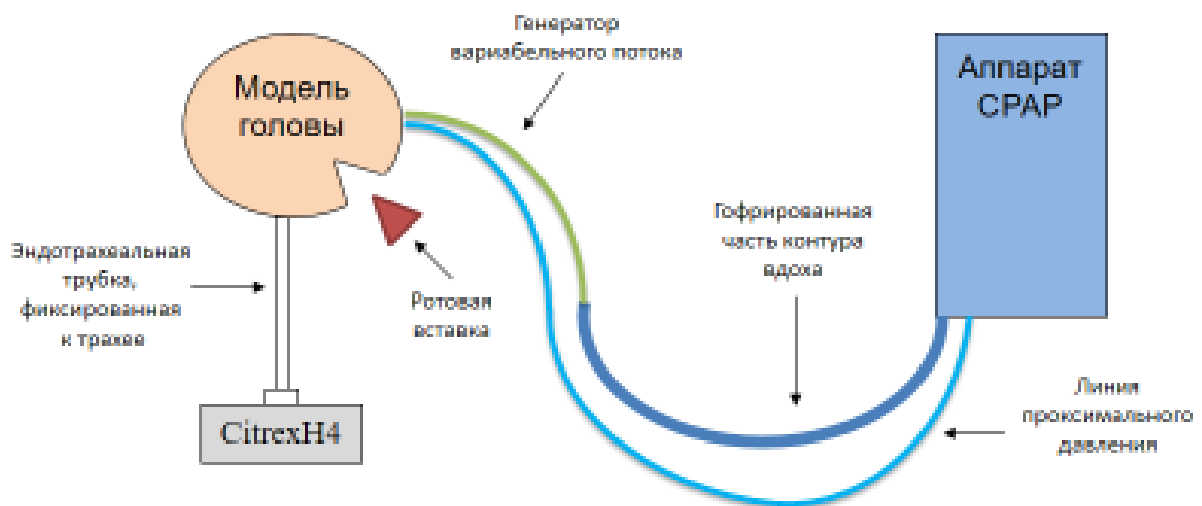


Рисунок 5.7 – Вторая фаза испытания давления. CitrexH4 подключен к эндотрахеальной трубке, фиксированной к трахеи модели головы. Без ротовой вставки

В исследовании также изучалось распределение давления на поверхности кожи манекена в местах контакта с назальными канюлями и маской аппарата. Тестирование проводилось при ступенчатом повышении потока с шагом 1 л/мин от 2-х до 12 л/мин. Мы определили, что назальная маска обеспечивает меньшую

потерю потока и давления при работе с моделью головы новорождённого в отличие от назальных канюль и дальнейшие измерения мы выполняли, используя маску.

Сохраняя герметичность маски, CitrexH4 подключали к ЭТТ, фиксированной к шейному отделу трахеи модели головы (рис. 5.8). На протяжении испытаний производилась регистрация давления, измеряемого аппаратом СРАР, и сравнение этих значений с данными CitrexH4. Измерения проводились с использованием ротовой вставки и без нее, оценивая точность воспроизведения показателей при различных условиях. При измерениях без ротовой вставки моделировалась ситуация с утечкой из дыхательных путей, когда у новорожденного ребенка открыт рот. Сравнивались показатели МАР при различных потоках воздушной смеси.

В таблице 5.11 представлены данные испытания первой фазы с ротовой вставкой, то есть имитацией закрытого рта. Мы получили статистически значимую разницу в показателях давления при потоке 11 и 12 л/мин ($p=0,039$ и $p=0,023$ соответственно), с более высокими данными полученными с аппарата СРАР в отличие CitrexH4. Эти данные свидетельствуют о том, что дыхательные пути модели головы проходимы и могут имитировать дыхательные пути новорождённого, а также говорят о неизбежной потере подаваемого аппаратом СРАР давления по мере продвижения по дыхательным путям воздушного потока.

Таблица 5.11 – Показатели давления во второй фазе испытания с ротовой вставкой

Поток (л\мин)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP Infant Flow (смH ₂ O) M±SD	0,20± 0,06	0,60± 0,06	1,12± 0,10	1,80± 0,13	2,60± 0,13	3,01± 0,13	4,18± 0,12	5,29± 0,11	6,02± 0,19	9,03± 0,19	9,24± 0,16
MAP CitrexH4 (смH ₂ O) M±SD	0,18± 0,07	0,57± 0,09	1,09± 0,09	1,76± 0,16	2,53± 0,17	2,96± 0,18	4,12± 0,16	5,21± 0,15	5,84± 0,22	8,86± 0,14	9,04± 0,19
p (t Стьюдента двусторонний)	0,548	0,424	0,516	0,557	0,330	0,507	0,363	0,208	0,069	0,039 *	0,023*

Во второй фазе испытания показатели давления без ротовой вставки (рис. 5.9) демонстрируют большую разницу МАР со статистически значимо меньшими показателями на аппарате CitrexH4 при всех уровнях потока ($p<0,001$), а при потоках 2 и 3 л/мин показатели давления равнялись нулю во всех 10 измерениях.

Данные результаты связаны с естественной утечкой потока и давления через открытый рот симуляционной модели и соответственно пациента (табл. 5.12).

Таблица 5.12 – Показатели давления в третьей фазе испытания без ротовой вставки

Поток (л\мин)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP Infant Flow (смH ₂ O) M±SD	0,20± 0,05	0,60± 0,06	1,12± 0,10	1,81± 0,13	2,61± 0,14	3,01± 0,13	4,18± 0,12	5,29± 0,11	6,02± 0,19	9,03± 0,19	9,24± 0,16
MAP CitrexH4 (смH ₂ O) M±SD	0,0± 0,0	0,0± 0,0	0,20± 0,10	0,64± 0,13	1,0± 0,08	1,50± 0,15	2,44± 0,13	2,82± 0,12	3,93± 0,12	4,92± 0,19	5,5± 0,18
p (t Стьюдента двусторонний) (<)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Стадия 3 – выявление зон наибольшего давления лицевого интерфейса

Использование ультрамягкого силикона позволило детализировать зоны максимального давления, возникающие при наложении назальных канюль и маски. Наиболее выраженные участки давления отмечены в областях носогубного треугольника, крыльев носа (рис. 5.8) и зоны скул (рис. 5.9). В случае неправильного наложения канюлей наблюдалось перераспределение давления с образованием точек повышенной нагрузки, деформации носа, что в реальной жизни может привести к формированию пролежней.



Рисунок 5.8 – Сравнение деформации крыльев носа при избыточном усилии крепления. Слева нет деформации, справа деформация

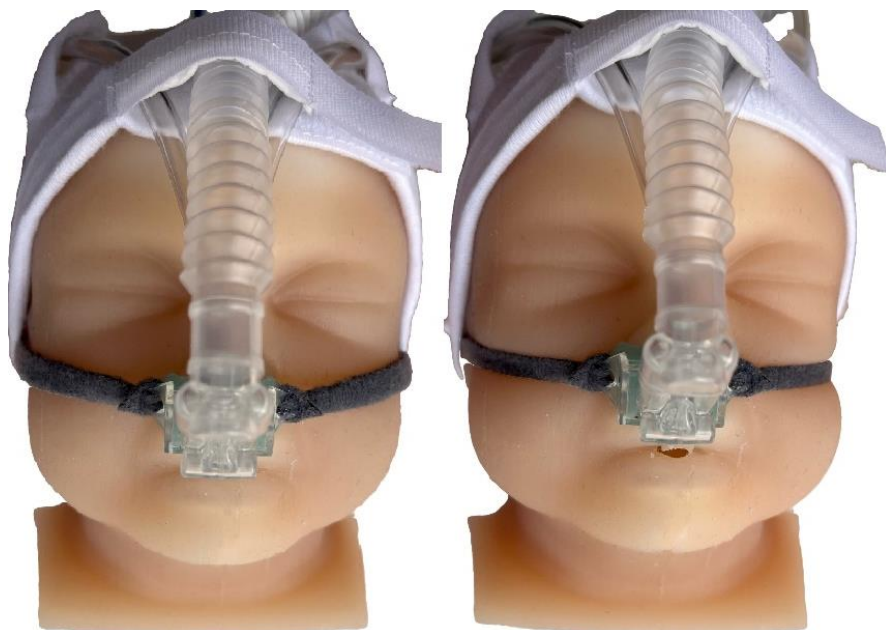


Рисунок 5.9 – Сравнение деформации области скуловой кости при избыточном креплении. Слева нет деформации, справа деформация

Стадия 4 – образовательные мероприятия медицинских работников с использованием симуляционной модели головы.

Результаты исследования послужили основой для создания алгоритмов оптимального наложения назальных канюль и масок, направленных на снижение нагрузки на кожу и подлежащие ткани. Эти алгоритмы были адаптированы для обучения медицинского персонала, что может помочь снизить частоту ошибок и увеличить быстроту подключения аппаратов респираторной поддержки. Использование ультрамягкого силикона, имитирующего кожу новорождённого, позволяет визуализировать зоны повышенного давления, возникающие при неправильной фиксации масок или канюль. Это помогает медицинскому персоналу наглядно увидеть, как некорректное расположение устройств приводит к локальному увеличению нагрузки на кожу, что может вызвать серьёзные повреждения, такие как покраснения, ссадины или некрозы. На основе модели были выявлены зоны риска образования пролежней для наложения гидрогелевых повязок, что особенно важно при уходе за крайне недоношенными новорождёнными и детьми, длительно находящимися на неинвазивной респираторной поддержке.

Манекен позволяет моделировать различные клинические сценарии, включая изменение положения пациента, колебания давления в дыхательных путях при разных параметрах потока дыхательной смеси, смещение лицевых интерфейсов и использование различных видов фиксации дыхательного контура, генератора потока и шапочки. На основе этих сценариев можно обучать персонал корректировать настройки аппаратов и оптимизировать размещение девайсов на лице ребёнка. Например, демонстрация смещения канюли помогает понять, как это влияет на распределение давления в чувствительных зонах, таких как крылья носа или область над верхней губой.

Нами проведена серия образовательных мероприятий для медицинского персонала с использованием разработанной модели головы, которая включала:

- правильный и быстрый сбор дыхательного контура;
- надевание шапочки на модель головы;
- выбор корректного размера лицевого интерфейса;
- позиционирование на модели генератора потока и лицевых интерфейсов;
- создание герметичного прилегания лицевого интерфейса с минимизацией утечек потока и давления;
- корректная фиксация гидроколлоидной повязки (патча);
- обучение комплексу мероприятий по уходу за новорождёнными, находящимися на СРАР;
- визуализация участков максимального давления лицевых интерфейсов на ткани модели и выявление зон риска развития повреждений.

Разработанный обучающий тренинг продолжительностью 1 ч включен в программу обучения периода 6 месяцев наставничества для всех медицинских сестёр ОРИТН, с повторением 1 раз в месяц.

Быстрое и корректное выполнение медицинской сестрой и врачом ОРИТН описанных мероприятий играет важное клиническое значение для ребёнка. Задержка в обеспечении респираторной терапии может негативно влиять на дыхательную функцию, приводя к коллапсу альвеол и другим состояниям, в

зависимости от имеющейся нозологии. Однако не только обеспечение респираторной терапии, но и её корректное проведение, снижает риск повреждений мягких тканей лица и носа, частоту болевого синдрома, улучшая тем самым качество лечения и дальнейшей жизни ребёнка.

Таким образом, по результатам выполненного исследования выявлено, что частота повреждений носа составляет 10% среди всех гестационных возрастов. Однако у доношенных детей ($\geq 37^0$ недель гестации) повреждения носа не были зарегистрированы. Напротив, у недоношенных детей с уменьшением ГВ возрастает частота повреждений. Выделены сроки гестации, наиболее ассоциированные с травмой носа – 24^0 - 29^6 недель. Проведя анализ характера респираторной поддержки, определено, что частота травм носа в целом, частота тяжёлых случаев повреждений 2-3 стадии, повреждение носовых ходов ассоциированы с продолжительной СРАР и НПК терапией, общей продолжительностью неинвазивной респираторной терапии, а также большей частотой применения НПК. В процессе использования НПК отмечено, что на повреждения носовых ходов может влиять скорость потока кислородно-воздушной смеси, подаваемой пациенту. В связи с чем в проспективном исследовании введено ограничение на установку потока более 2 л/мин. Установлено время возникновения повреждений носа, а также отмечено, что повреждения развивались последовательно от 1-й до 3-й стадии.

Проведённое исследование показало, что применение разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий позволило статистически значимо снизить частоту повреждений носа в целом, полностью исключить возникновение тяжёлых повреждений 3-й стадии с некрозом тканей, а также частоту повреждений носовых ходов. Рассчитано, что ОР повреждения носа в отсутствии применения разработанного комплекса профилактических и лечебных мероприятий составил 1,85 с 95% ДИ 1,21-2,82.

Разработанная нами симуляционная модель головы новорождённого имеет важное клиническое, инженерное и образовательное значение. Полученные данные

испытаний свидетельствуют о значительной потере давления в дыхательных путях при имитации открытого рта пациента. При создании новых аппаратов неинвазивной респираторной терапии модель может быть использована в доклинических испытаниях. При использовании данной модели появляется возможность производить анатомически адаптированные виды назальных интерфейсов, снижая тем самым риск повреждения мягких тканей носа, а имеющееся в клиниках оборудование может быть использовано в образовательных тренингах медицинского персонала интенсивных отделений для новорождённых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Респираторные нарушения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в неонатальном периоде. При этом дыхательные расстройства у новорождённых нередко имеют схожую клиническую картину при различных нозологических формах, что значительно затрудняет своевременную дифференциальную диагностику. Дополнительные сложности обусловлены ограниченными возможностями инструментальной и лабораторной диагностики в условиях родильного зала и первых часов жизни.

Инструментальная диагностика дыхательных нарушений у новорождённых включает рентгенографию, применение которой ограничено в родильном. УЗИ лёгких активно в практику диагностики респираторной патологии благодаря своей доступности и высокой точности. Метод NIRS обладает потенциалом для оценки тканевой оксигенации лёгких, хотя требует дальнейшего изучения. Лабораторные методы (ОАК, СРБ, ПКТ, ПЦР) полезны для дифференциальной диагностики, но ограничены по времени – их информативность проявляется лишь спустя несколько часов после рождения, что затрудняет раннее принятие клинических решений. Таким образом, в настоящее время отсутствуют надёжные методы диагностики наиболее распространённых заболеваний у новорождённых поздних сроков гестации – ТТН и ВП.

Несмотря на отсутствие точного диагноза на начальном этапе, новорождённому зачастую требуется проведение неотложной, патогенетически обоснованной респираторной поддержки. В этих условиях основным инструментом врача для оценки выраженности ДН и принятия решения о проведении респираторной терапии становятся клинические шкалы, диагностическая и прогностическая значимость которых требует дальнейшего изучения и валидации.

Ведущим методом лечения респираторных расстройств у новорождённых в раннем неонатальном периоде является неинвазивная респираторная терапия, позволяющая минимизировать риски, связанные с интубацией и ИВЛ. Однако даже

при эффективном клиническом ответе, респираторные нарушения могут сопровождаться эпизодами гипоксии, способными вызывать ишемическое поражение ЦНС. При этом сведения об отдалённых неврологических последствиях таких состояний ограничены.

Следует также учитывать, что неинвазивные методы респираторной терапии не лишены побочных эффектов. Наиболее частым локальным осложнением является травматизация мягких тканей лица и носа. Такие повреждения могут возникать с высокой частотой, снижая качество медицинской помощи и комфорт ребёнка, что делает актуальным поиск эффективных стратегий их профилактики и коррекции.

Цель: разработать новые способы ранней диагностики, лечения респираторных нарушений у доношенных и поздних недоношенных новорождённых первых часов жизни и обосновать технологии профилактики локальных осложнений.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н. профессор Ю.А. Семенов), в соответствии с планом научных исследований (регистрационный номер: АААА-А16-116022510210-7). Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (главный врач – к.м.н. О.Л. Ксенофонтова). Разработка и производство симуляционной модели головы новорождённого проводились на базе научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а её тестирование и образовательные мероприятия на базе ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Данная диссертационная работа обобщает результаты исследований в период с 2020 по 2025 гг., выполненных на указанном массиве новорождённых детей (n=1593).

Задачей первого этапа исследования было клиническое и патогенетическое обоснование ранней дифференциальной диагностики респираторных нарушений у доношенных и поздних недоношенных новорождённых с манифестацией клинических симптомов ДН в родильном зале в течении первого часа жизни.

В 95-99% таких случаев причиной ДН являются ТТН и ВП. Помимо проведения респираторной терапии адекватной тяжести состояния (СРАР или ИВЛ) при инфекционном процессе требуется выполнение последовательных мероприятий: установка венозного доступа, микробиологическое исследование крови и содержимого трахеи (при ИВЛ) и назначение АБТ. При ТТН же, напротив, лечение ограничивается СРАР-терапией без излишней манипуляционной и фармакологической нагрузки на ребёнка. В отсутствие точных методов диагностики заболеваний, задержка назначения АБТ при инфекции может привести к неблагоприятным исходам для жизни и здоровья ребёнка [252, 298]. Вместе с тем, проведение АБТ само по себе является фактором, ассоциированным с нежелательными эффектами [63, 64, 69], а применение АБТ при ТТН не рекомендовано [50].

В условиях ограниченности лабораторной и инструментальной диагностики в первые часы жизни ребёнка особую ценность приобретают неинвазивные и доступные методы визуализации, в первую очередь УЗИ лёгких и новый метод в диагностике лёгочной патологии – NIRS. Однако интерпретация данных, полученных с их помощью, требует не только технической оснащённости, но и понимания патогенетических процессов, лежащих в основе наблюдаемых феноменов.

На первом этапе исследования был проведён анализ перинатальных факторов риска, клинических, лабораторных и инструментальных показателей у здоровых и больных детей. Также были использованы УЗИ и NIRS лёгких у новорождённых с ДН старше 35 недель гестации в первые 6 часов жизни при поступлении в ОРИТН. Из 200 пациентов, учувствовавших в исследовании, 152 ребёнка были с диагнозом ТТН и 48 с диагнозом ВП. Для определения референсных показателей значений NIRS лёгких обследованы 50 здоровых детей первых суток жизни.

Выполнив анализ, методом логистической регрессии выделены пренатальные факторы риска развития ТТН. Определено, что мужской пол увеличивает риск ТТН в 2,2 раза (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07-4,52; $p=0,032$), наличие сахарного диабета у матери, в том числе ГСД, также увеличивает риск в 2 раза (ОШ

2,07; 95% ДИ 1,07-4,52; $p=0,064$), а родоразрешение путём кесарева сечения существенно увеличивает риск – в 6,4 раза (ОШ 6,39; 95% ДИ 2,94-13,87; $p<0,001$) и является самым значимым фактором развития ТТН после рождения. Рассчитаны предельные эффекты факторов риска развития ТТН: мужской пол даёт прирост вероятности ТТН в абсолютных процентах +15,2% (при переходе от 0 к 1), сахарный диабет у матери +14,0% и родоразрешение путём кесарева сечения +35,7%. На основании проведённых расчётов разработана формула прогноза ТТН, применив которую врач-неонатолог перед рождением ребёнка может подготовить команду специалистов и необходимый расходный материал для оказания респираторной терапии в родильном зале с AUC 77,0%, чувствительностью 53,8% и специфичностью 78,3%:

$$\text{logit}(P) = -0,391 + (0,789) \times \text{мужской пол} + (0,726) \times \text{ГСД} + (1,854) \times \text{кесарево сечение. Вероятность ТТН: } P(\text{ТТН}) = 1 / (1 + e^{-\text{logit}(P)})$$

При анализе перинатальных характеристик детей с ВП, аналогично ТТН выявлена высокая частота кесаревых сечений (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p=0,002$) и только один фактор, отличающий данных пациентов от здоровых новорождённых и детей с ТТН – диагноз хориоамнионит, выставленный матери ребёнка акушером-гинекологами после родов. Рассчитано, что при наличии хориоамнионита ОШ развития ВП у новорождённого составляет 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9 ($p=0,029$). Для ВП также построена формула прогноза вероятного диагноза по двум критериям с AUC 67,8%, чувствительностью 56,9% и специфичностью 78,0%:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)), \text{ где } z = -0,311354 + 1,119671 \times \text{хориоамнионит} + 1,130344 \times \text{кесарево сечение.}$$

Хориоамнионит рассматривается как один из ключевых факторов риска ВП, поскольку инфекционно-воспалительное поражение плодных оболочек и амниотической жидкости создаёт условия для внутриутробного инфицирования лёгких плода. Попадание микроорганизмов, их токсинов и провоспалительных медиаторов (цитокинов, простагландинов) в дыхательные пути происходит при аспирации контаминированных околоплодных вод, что запускает каскад

воспалительных реакций, нарушает формирование альвеолярной структуры и созревание сурфактантной системы, способствуя развитию инфильтративно-экссудативных изменений в лёгочной ткани. Кроме того, данный патологический процесс зачастую сопровождается преждевременным разрывом плодных оболочек и излитием околоплодных вод [57, 71, 175]. Однако в рамках нашего исследования проводилась оценка частоты длительного безводного периода, и статистически значимых различий этого показателя между новорождёнными с ВП и здоровыми детьми выявлено не было.

Учитывая вклад такого фактора, как кесарево сечение и сопутствующих патологий, являющихся показанием для оперативного абдоминального родоразрешения, можно предположить, что в условиях перинатального центра частота респираторных нарушений у новорождённых будет выше, чем в общей популяции. При общей частоте операции кесарева сечения в России 25-30%, а в перинатальных центрах около 35% [12, 13, 27, 271], в ГБУЗ СО «ЕКПЦ» в 2022-2024 гг. частота кесаревых сечений была около 30% при рождении доношенных и до 60% – недоношенных детей. Полученные нами данные о частоте ТТН – 5% у доношенных и 26,9% у поздних недоношенных, демонстрируют значительно более высокие показатели, в отличие от известных источников: до 0,6% у доношенных и до 5% у поздних недоношенных [176, 244, 314]. Однако показатели частоты ВП – 0,8% и 8,1% соответственно, соизмеримы с популяционными данными: 0,85% у доношенных и 10% у недоношенных с массой тела более 1000 г [10]. В связи с чем, можно сделать вывод, что фактор риска – кесарево сечение, ассоциированный с обоими заболеваниями, оказывает больший вклад в задержку фетальной жидкости и развитие ТТН, нежели ВП.

При анализе клинических признаков получены данные о сопоставимой тяжести ДН в родильном зале при ТТН и ВП, характеризующейся оценкой по шкалам Доунс/Сильверман в 3-4 балла ($p=0,280/p=0,445$) и частоте СРАР (93,0% против 87,9%, $p=0,247$). Однако, в динамике отмечено нарастание тяжести ДН у детей с ВП в отличие от ТТН – перевод большего числа пациентов на ИВЛ до 6 ч

жизни (5,1% против 0, $p=0,008$), общей частоты ИВЛ (62,1% против 4,2%, $p<0,001$), в том числе ВЧИВЛ (24,1% против 0, $p<0,001$).

Важно отметить, что синдром утечки воздуха – пневмоторакс зарегистрирован у 2 (1,4%) пациентов группы ТТН (только у доношенных) и в десять раз чаще в группе ВП – у 8 (13,8%) детей (5 (62,5%) у доношенных и 3 (37,5%) случая у недоношенных), $p=0,002$. Таким образом ОР развития пневмоторакса у пациентов с ВП составил 9,79; 95% ДИ 2,14-44,73.

Пациенты с ВП в отличие от ТТН характеризовались также большей частотой диагнозов церебрального повреждения гипоксически-ишемического генеза, ассоциированных с тяжестью респираторных нарушений у новорождённых. При ВП по данным НСГ наблюдалась большая частота ПВИ тяжёлой степени (19,0% против 3,5%, $p=0,001$) и ВЖК 1 степени тяжести (29,3% против 12,0%, $p=0,003$).

Учитывая особенности клинического течения заболевания, лечение пациентов с ВП в отличие от пациентов с ТТН закономерно характеризовалось большей частотой госпитализации в ОПН (100,0% против 67,6%) с большей продолжительностью лечения в условиях ОРИТН (3 против 1 суток) и общей продолжительностью госпитализации (17 против 9 суток) с уровнем значимости $p<0,001$ во всех случаях.

В исследовании также проведена оценка важных, с диагностической точки зрения, инструментальных и лабораторных показателей. По данным рентгенографии ОГК обнаружено отсутствие статистически значимой разницы по анализируемым критериям при ТТН и ВП – выпот в междолевых щелях (16,1% против 12,0%, $p=0,627$) и единичные случаи регистрации очаговых изменений в лёгких (0,6% против 5,1%, $p=0,093$). Другие рентгенологические критерии заболеваний (отёк лёгких, паттерн «солнечные лучи», выпот в плевральной полости и др.) не оценивались, так как по имеющимся данным они не обладают достаточной специфичностью и сложны в интерпретации у новорождённых детей [85, 144, 182, 272]. Таким образом, исследование указывает на ограниченную ценность рентгенологического обследования в дифференциальной диагностике респираторных нарушений первых часов жизни новорождённого.

Не выявлено статистически значимой разницы в показателях КОС (наблюдалась тенденция к метаболическому ацидозу у всех пациентов), количестве лейкоцитов и тромбоцитов, уровне СРБ (находился в пределах нормы) со значением $p > 0,05$ во всех случаях. Единственным отличительным маркером в исследуемых группах был ПКТ, с более высокими значениями в группе ВП к 48-72 ч жизни в отличие от пациентов с ТТН (2,0 [0,4; 6,2] против 0,5 [0,1; 0,8] нг/мл, $p = 0,003$), диагностически-значимый уровень ПКТ $\geq 2,5$ нг/мл выявлен только у одного ребёнка с ТТН (0,7%) и у 26 (44,8%) детей с ВП ($p < 0,001$). Однако к этому периоду у всех детей диагноз ВП уже был установлен, и назначалась АБТ. На основании проведённого анализа можно сделать вывод, что инструментальные и лабораторные методы в первые двое суток не позволяют выполнить надёжную и достоверную дифференциальную диагностику изучаемых заболеваний.

Оценивая значения NIRS у новорождённых детей, выявлено, что самые высокие показатели rSO_2 зарегистрированы у здоровых новорождённых (медиана от 94 до 96%) для разных зон исследования, более низкие показатели у пациентов с ТТН (медиана от 80 до 83%) и самые низкие значения rSO_2 у детей с ВП (медиана от 75 до 77%), с уровнем статистической значимости $p < 0,001$ во всех случаях. При этом не выявлено отличий в результатах исследования NIRS у доношенных и поздних недоношенных детей внутри групп здоровых, а также при ТТН и ВП, кроме задней диагностической точки справа, где rSO_2 в подгруппе доношенных с ТТН была выше, чем у поздних недоношенных (80 [77; 84] % против 79 [74; 81] %, $p = 0,033$). Однако вероятность практического применения выявленного феномена остаётся неопределённой.

Для углублённого изучения патогенетических основ респираторных нарушений в процессе выполнения УЗИ лёгких оценивались паттерны, характерные для ТТН – двойная точка лёгкого (ДТЛ), а для ВП – консолидации в лёгких [102, 194, 322]. Нами получены данные, что УЗ-паттерн ДТЛ регистрировался у пациентов с ТТН в 79% случаев и отсутствовал при ВП ($p < 0,001$), и статистически значимо чаще выявлялся у доношенных пациентов с ТТН в отличие от недоношенных (87,3% против 69,2%, $p = 0,012$). Вместе с тем,

выявлено, что паттерн консолидации лёгких был визуализирован в семь раз чаще у пациентов с ВП в сравнении с ТТН (36,2% против 4,9%, $p < 0,001$). Рассчитано, что наличие консолидаций по результатам УЗИ лёгких в первые 6 ч жизни прогнозирует вероятность диагноза ВП (ОР 3,48; 95% ДИ 2,44-4,98; $p < 0,001$).

На основании полученных результатов исследования установлено, что патогенез ТТН преимущественно связан с замедленной резорбцией фетальной жидкости из альвеол и интерстиция, что приводит к снижению пневматизации лёгких и нарушению вентиляционно-перфузионных отношений. У доношенных детей более выраженная структурная дифференцировка лёгочной ткани, что способствует гравитационному перераспределению жидкости и формированию характерного для ТТН УЗ-паттерна – ДТЛ, тогда как у поздних недоношенных незрелые ткани ограничивают этот процесс, именно этот феномен отражается в меньшей частоте выявления данного признака. Врожденная пневмония формируется по иному механизму – инфекционно-воспалительное поражение лёгочной ткани с альвеолярной инфильтрацией, повреждением эпителия и накоплением экссудата, что приводит к появлению участков консолидации, выявляемых значительно чаще при ВП, чем при ТТН.

При расчёте взаимосвязи изучаемых показателей (коэффициент корреляции Спирмена), в группе ВП установлена умеренная обратная корреляционная связь между суммой баллов по УЗИ и NIRS ($\rho = -0,342$, $p = 0,009$), то есть, чем выше балл по УЗИ, тем ниже значение NIRS у пациента с ВП. В группе ТТН связи не выявлено ($\rho = +0,032$, $p = 0,702$). При построении модели множественной регрессии получены аналогичные результаты: в группе ВП наблюдается выраженное снижение показателей NIRS при росте балльной оценки по УЗИ, а в группе ТТН эта связь практически отсутствует (незначительное повышение). Можно сделать вывод, что эффект УЗИ существенно модифицируется группой – только в группе ВП он статистически значим и отрицателен ($-2,88$, $p = 0,010$). Определено, что в группе ВП при увеличении суммы УЗИ на 1 балл, сумма показателей NIRS снижается на ~2,6 единицы.

В процессе исследования мы также регистрировали показатель FiO_2 , необходимый пациенту для поддержания целевых значений сатурации крови в момент выполнения УЗИ и NIRS. Выявлено, что необходимость в подаче дополнительно O_2 с более высокой фракцией в первые часы развития ДН, является важным диагностическим критерием лёгочного повреждения при ВП в отличие от ТТН (FiO_2 : $26,1 \pm 7,3$ против $22,9 \pm 3,8$ %, $p < 0,001$).

При анализе зависимости FiO_2 от суммы баллов по УЗИ и суммы показателей NIRS была построена линейная регрессия в трёх моделях. Обнаружено, что в группе ТТН наблюдается слабая, но значимая связь FiO_2 с УЗИ ($p = 0,032$), а с показателями NIRS связь не выявлена ($p = 0,864$). В группе ВП уровень FiO_2 зависит как от балльной оценки УЗИ ($p < 0,001$), так и от показателей NIRS ($p < 0,001$). В объединённой выборке (ТТН и ВП) оба предиктора – УЗИ и NIRS оказывают влияние на FiO_2 с умеренной силой связи. Совместная модель даёт более высокое объяснение вариации FiO_2 .

Нами получены новые данные, позволяющие предположить, что при ТТН потребность в подаче O_2 для поддержания оптимальной SpO_2 обусловлена наличием значительного количества альвеол, заполненных фетальной жидкостью и исключённых из эффективного газообмена. При ВП под воздействием токсинов и медиаторов воспаления развивается отёк альвеолярных стенок, экссудация и нарушение альвеолярно-капиллярной проницаемости, что усугубляется спазмом сосудов в системе лёгочной микроциркуляции. В ателектазированных участках лёгких, выявляемых при УЗИ, газообмен может быть частично или полностью утрачен, что клинически проявляется снижением SpO_2 . При этом данные литературы подтверждают существование зависимости между уровнем FiO_2 и степенью лёгочного повреждения у новорождённых, что согласуется с нашими наблюдениями [111, 133, 255, 257].

Эти факты демонстрируют новые сведения о патофизиологической природе ТТН и ВП, имеют ключевое значение для построения дифференциально-диагностических моделей респираторных нарушений у новорождённых. Установленная в группе ВП обратная корреляция между балльной оценкой по УЗИ

и показателями тканевой оксигенации (NIRS), а также низкие значения rSO_2 указывают, что при увеличении выраженности структурных изменений в лёгочной ткани (по данным УЗИ) происходит значимое снижение региональной сатурации, это отражает прогрессирующее нарушение газообмена и подтверждает наличие воспалительного и/или альвеолярно-инфильтративного компонента, сопровождающегося ухудшением перфузии и оксигенации тканей, что является патогенетической основой формирования изменений, характерных для ВП. Напротив, отсутствие статистически значимой взаимосвязи между УЗИ и NIRS, более высокие значения rSO_2 в группе ТТН доказывают иной механизм формирования респираторных нарушений – задержку абсорбции жидкости при относительной сохранности альвеолярной перфузии и газообмена. Это согласуется с транзиторным, функциональным характером патологии при ТТН и может служить дополнительным диагностическим критерием, отличающим эту патологию от более тяжёлых воспалительных поражений лёгких.

Продолжением изучения патогенетических основ ТТН стало расширенное УЗИ лёгких с определением частоты и динамики наиболее специфичного УЗ-паттерна у новорождённых с ТТН ($n=30$) – ДТЛ. Обнаружено, что при снижении суммы баллов по УЗИ через 1 ч после перемещения ребёнка на живот (с 6,0 [5,0; 9,0] при УЗИ-1 до 3,0 [3,0; 4,0] при УЗИ-2, $p<0,001$), наблюдалось снижение баллов по задним и боковым зонам (с 2 до 0 и с 1,3-1,2 до 0,6 баллов соответственно, $p<0,001$ в обоих случаях) и, напротив, увеличение баллов в передних зонах (с 0 до 1 балла, $p<0,001$).

Обнаружена умеренно положительная, статистически значимая связь между баллами в последовательных УЗИ и уровнем FiO_2 (УЗИ-1: $\rho = 0,591$, $p<0,001$ и УЗИ-2: $\rho = 0,488$, $p=0,006$), подтверждая результаты предыдущего исследования, однако с более выраженной зависимостью, что может отражать степень задержки фетальной жидкости в лёгких и объём не участвующих в газообмене альвеол.

Выявлено в целом по факту наличия ДТЛ (суммарно) снижение со 100% до 76,7% ($p=0,016$), а также уменьшение количества пациентов с наличием ДТЛ с 2х сторон с 90% до 36,6% ($p<0,001$), что свидетельствует о важности обязательного

УЗ обследования обоих гемитораксов и симметричном обследовании грудной клетки.

Одним из самых значимых наблюдений в ходе исследования была инверсия во всех случаях УЗ-картины и паттерна ДТЛ при перемене положения тела ребёнка – на спине больше В линий регистрировалось под датчиком в боковой зоне дорсально, а на животе – вентрально. Также в положении на спине дорсальные отделы оценивались большим баллом, чем вентральные, а в положении на животе – наоборот.

Проведённый анализ показал, что положение на животе в течение 1 часа у новорождённых с транзиторным тахипноэ способствует достоверному улучшению УЗ-признаков лёгочной аэрации, в первую очередь, в задних и боковых зонах, а также снижению частоты выявления УЗ паттерна ДТЛ, являющегося важным диагностическим маркером ТТН. Смена положения ребёнка приводит к изменению балльной оценки – балл возрастает в нижних отделах и снижается в верхних. Выявленная закономерность может свидетельствовать об улучшении аэрации верхних отделов и, напротив, смещению фетальной жидкости, а значит, снижению аэрации в нижних отделах. Это демонстрирует новый взгляд на патогенетическую основу развития ТТН, а также важность смены положения тела пациентов в острой фазе заболевания для более масштабной аэрации лёгких с включением большего объёма альвеол.

В процессе поиска способов ранней дифференциальной диагностики ТТН и ВП пациентам выполнялись последовательно УЗИ и NIRS лёгких, далее осуществлялся подсчет суммы показателей по каждому исследованию в 4-х диагностических зонах. Определено, что сумма баллов по УЗИ лёгких была выше при ВП в сравнении с ТТН (4 [4; 6] против 2 [1; 4] баллов, $p < 0,001$), с чувствительностью 75,9% и специфичностью 57,0%. При оценке результатов NIRS лёгких, определено, что сумма показателей rSO_2 при ВП была ниже в отличие от ТТН (304 [294; 313] против 324 [313; 337]%, $p < 0,001$), при сравнимой с методом УЗИ чувствительностью – 77,6% и большей специфичностью – 74,6%. Для повышения диагностической значимости, проведён дискриминантный анализ

показателей обоих методов (УЗИ и NIRS лёгких), в результате которого получено увеличение чувствительности и специфичности (81,0% и 84,5%, соответственно) с точностью 83,5%. В ROC анализе получена область под кривой 89,8% (95% ДИ 85,4-94,3%; $p < 0,001$), чувствительность – 86,2% и специфичность – 84,5%.

Рассчитана дискриминантная функция для суммы баллов по УЗИ и суммы показателей rSO_2 лёгких методом NIRS по формуле: $d = a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \text{const}$. С интерпретацией результата: при $d < 0$ – вероятный диагноз ТТН, при $d > 0$ – ВП.

На представленный способ получен патент на изобретение (№ 2845445 от 19.08.2025 «Способ ранней дифференциальной диагностики транзиторного тахипноэ новорождённых и врождённой пневмонии у новорождённых со сроком гестации 35⁰ недель и более»), разработаны онлайн калькулятор в Microsoft Excel, а также программа для ЭВМ «Программа для диагностики врождённой пневмонии и транзиторного тахипноэ у новорождённых старше 35 недель гестации методами УЗИ и NIRS лёгких» (гос. рег. № 2024691432 от 23.12.2024 г.), которые позволяют практикующему врачу быстро и корректно произвести вычисления и определить предполагаемый диагноз пациента.

С целью построения более точной прогностической модели вероятного диагноза методом логистической регрессии количество анализируемых показателей расширено до пяти: FiO_2 , сумма баллов по УЗИ с 4х точек, наличие консолидации лёгких, ДТЛ и сумма показателей NIRS с 4х точек. Построена формула модели прогноза с AUC 99,7%, оптимальным cut-off 0,452, чувствительностью 96,6%, специфичностью 99,3%, и точностью модели 98,5%: $\text{Логит} = 19,208 + 0,027 \times FiO_2 + 0,688 \times \text{УЗИ} - 0,655 \times \text{консолидация} - 4,462 \times \text{ДТЛ} - 0,067 \times \text{NIRS сумма}$, далее $p = p / (1 + e^{-\text{Логит}})$. С интерпретацией результата: при $p < 0,452$ – вероятный диагноз, при $p \geq 0,452$ – ВП.

На основе представленной модели разработан онлайн калькулятор в Microsoft Excel, позволяющий врачу, проведя УЗ и NIRS обследования лёгких, прогнозировать диагноз с точностью 98,5%.

Метод «случайного леса» с аналогичным набором пяти критериев показал практически идеальное качество прогноза (AUC 100%), с максимальной

чувствительностью 100% и специфичностью 99,3%. Наиболее значимым признаком оказалась ДТЛ, выявленная по результатам УЗИ, затем следует сумма баллов по УЗИ и сумма показателей методом NIRS. Обе модели (логистическая регрессия и «случайный лес») демонстрируют очень высокую диагностическую точность ($AUC > 99\%$). Несмотря на это, логистическая регрессия более прозрачна для клинической интерпретации, а «случайный лес» дополнительно показывает вклад каждого признака в возможность прогнозирования диагноза ТТН и ВП.

Выполненный комплексный анализ механизмов синтеза и резорбции фетальной жидкости у плода и новорождённого позволил составить схему её физиологического клиренса в периоды беременности и родов (рис. 6) [41].

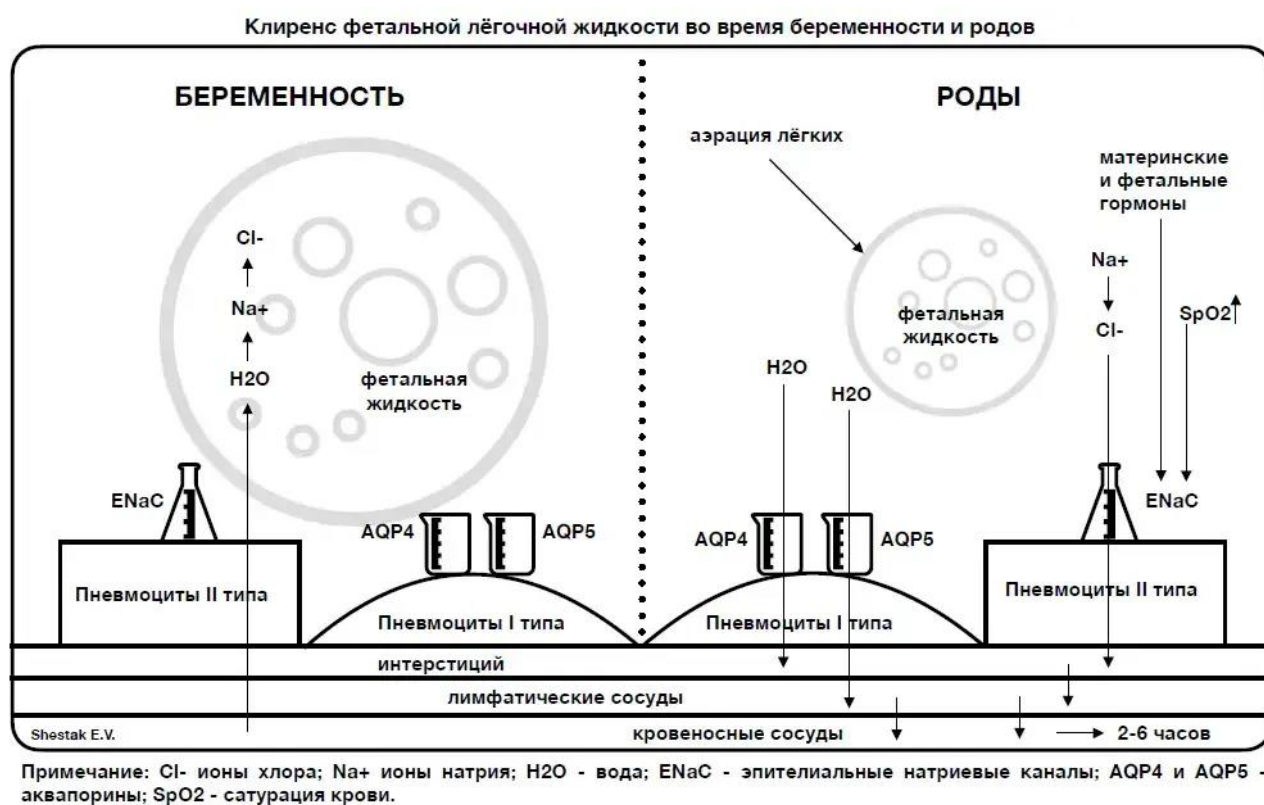


Рисунок 6 – Клиренс фетальной жидкости во время беременности и родов

На основании проведённых исследований построена клинко-диагностическая модель ТТН и ВП, включающая частоту заболеваний в условиях перинатального центра, факторы риска, оригинальные патогенетические механизмы, клиническую картину и методы диагностики (рис. 7).

Клинико-диагностическая модель ТТН и ВП у новорождённых ≥ 35 недель гестации

ТТН	ВП
Частота заболевания в условиях перинатального центра	
<ul style="list-style-type: none"> 5,0% - доношенные; 26,9% - недоношенные. Причина развития ДН в родильном зале в 82,1% случаев у доношенных и в 76,1% у недоношенных. 	<ul style="list-style-type: none"> 0,8% - доношенные; 8,1% - недоношенные. Причина развития ДН в родильном зале в 12,7% случаев у доношенных и в 23,1% у недоношенных.
Факторы риска	
<ul style="list-style-type: none"> кесарево сечение (ОШ 6,39; 95% ДИ 2,94-13,87; $p < 0,001$), мужской пол (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07-4,52; $p = 0,032$), сахарный диабет у матери (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,07-4,52; $p = 0,064$). Модель прогноза ТТН по данным критериям (AUC 77,0%, чувствительность 53,8% и специфичность 78,3%. 	<ul style="list-style-type: none"> кесарево сечение (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p = 0,002$), хорионамионит у матери (ОШ 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9, $p = 0,029$). Модель прогноза ВП по данным критериям (AUC 67,8%, чувствительность 56,9%, специфичность 78,0%)
Оригинальные патогенетические механизмы	
<ul style="list-style-type: none"> Задержка резорбции фетальной жидкости во время беременности и родов – на схеме. УЗИ лёгких, оценка наличия и динамики УЗ паттерна ДТЛ визуализируют процессы задержки резорбции фетальной жидкости и перераспределения жидкости при изменении позиции тела ребёнка. Балльная оценка УЗИ положительно коррелирует с FiO_2, отражая тяжесть лёгочного повреждения. Медиана rSO_2 по NIRS 80-83%. 	<ul style="list-style-type: none"> Балльная оценка УЗИ положительно, а показатели NIRS отрицательно коррелирует с FiO_2, отражая тяжесть лёгочного повреждения. Медиана rSO_2 по NIRS 75-77%. Умеренная обратная корреляция между баллами УЗИ и NIRS.
Клинические проявления	
Неспецифические симптомы ДН. Сопоставимая оценка по шкалам Доунс/Сильверман в родильном зале при ТТН и ВП (3-4 балла).	
<ul style="list-style-type: none"> Частота пневмоторакса в первые 24 ч жизни - 1,4%, Купирование симптомов ДН через 6 ч СРАР-терапии ИВЛ до 4,2% 	<ul style="list-style-type: none"> Частота пневмоторакса в первые 24 ч жизни – 13,8% Нарастание тяжести ДН в течение первых 6 ч жизни, ИВЛ - до 62%, ВЧИВЛ до 24%.
Ранняя диагностика	
<p>В первом анализе КОС – тенденция к метаболическому ацидозу.</p> <p>Оценка степени ДН по шкалам Доунс или Сильверман при развитии ДН и в динамике.</p> <p>Отсутствие отклонений в значениях уровней лейкоцитов и тромбоцитов в ОАК, уровнях СРБ (первые 12 ч жизни)</p> <p>Рентгенологические признаки изменений лёгких неспецифичны (первые 12 ч жизни)</p> <p>Диагностика в 1-е 6 ч жизни по двум критериям (сумма баллов УЗИ и сумма показателей NIRS), с точностью 83,5%, и по пяти критериям (FiO_2, сумма баллов УЗИ, сумма показателей NIRS, наличие УЗ-паттернов консолидации лёгких и ДТЛ) с точностью 98,5%.</p> <p>Проведение УЗИ лёгких с обязательным обследованием передних, боковых и задних поверхностей грудной клетки с обеих сторон.</p>	

Рисунок 7 – Клинико-диагностическая ТТН и ВП у новорождённых ≥ 35 ⁰ недель гестации

Целью второго этапа исследования была оценка возможности применения разработанного нами стандартизированного протокола СРАР как универсального метода респираторной терапии, не требующего постановки точного диагноза в родильном зале.

В ходе анализа выявлено, что частота респираторных нарушений у доношенных новорождённых составляет 6,0%, а ведущими причинами являются ТТН (82,1%), ВП (12,7%) и более редкие патологии, такие как САМ (1,9%), полицитемия (1,7%), врождённая анемия (0,83%) и асфиксия тяжёлой степени при рождении (0,8%). Общая же частота наиболее распространённых патологий – ТТН и ВП среди причин ДН в родильном зале у доношенных детей достигает 94,8%.

Частота респираторных нарушений у поздних недоношенных новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации с ДН в родильном зале в 6 раз выше, чем у доношенных детей, и составляет 36,3% ($n=247$), а ведущими причинами являются ТТН (76,1%), ВП (23,1%) и РДС (0,8%). Общая же частота наиболее распространённых патологий – ТТН и ВП у поздних недоношенных новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации достигает 99,2%.

Частота развития ТТН у доношенных новорождённых составила 5,0%, у поздних недоношенных в ГВ 35^0 - 36^6 недель – 26,9%, а ВП – 0,8% и 8,1% соответственно.

Ранее разработка и валидация протокола СРАР были выполнены в рамках наших предыдущих работ и касались исключительно доношенных детей с ТТН. На текущем этапе выполнено проспективно-ретроспективное клиническое исследование, в котором эффективность применения данного протокола оценивалась у новорождённых с диагнозами ТТН и ВП ($n=196$) в сравнении с группой контроля, включавшей пациентов с аналогичными диагнозами, пролеченных до внедрения протокола в клиническую практику ($n=125$). Проведённый анализ показал, что применение протокола СРАР у доношенных новорождённых с ТТН и ВП доказало свою безопасность и эффективность относительно снижения тяжести и продолжительности течения заболеваний, а

также снижения манипуляционной нагрузки на пациентов, что подтверждается следующими результатами:

- снижение частоты VinCPAP с 63,7% до 20,0% ($p < 0,001$);
- снижение частоты установки венозного доступа с 90,3% до 22,4% ($p < 0,001$);
- снижение частоты парентерального питания и инфузионной терапии с 88,8% до 21,6% ($p < 0,001$);
- снижение частоты АБТ с 41,8% до 15,2% ($p < 0,001$);
- снижение частоты установки диагноза ЦИ с 84,7% до 32,8% ($p < 0,001$);
- снижение частоты госпитализации в ОРИТН с 64,8% до 20,8% ($p < 0,001$);
- снижение частоты госпитализации в ОПН с 83,2% до 40,0% ($p < 0,001$);
- увеличение числа новорождённых, выписанных домой без госпитализации в ОРИТН и ОПН с 2,5% до 56,8% ($p < 0,001$);
- уменьшение медианы общей продолжительности госпитализации с 10 до 3 суток ($p < 0,001$);
- отсутствие разницы в частоте пневмоторакса (3,1% до введения протокола CPAP и 2,4% после введения протокола, $p = 0,998$);
- отсутствие повреждений носовых ходов вследствие CPAP-терапии.

Стоит отметить, что снижение тяжести заболевания при использовании протокола CPAP по аналогичным критериям было достигнуто у пациентов с диагнозом ТТН, а у пациентов с ВП исследуемый метод не оказал влияния на анализируемые показатели, однако обобщённые результаты свидетельствуют о возможности универсального применения протокола CPAP в качестве стартового метода терапии для ТТН и ВП до проведения их дифференциальной диагностики.

По результатам выполненного анализа и получения доказательств эффективности и безопасности протокола CPAP, он был внедрён в работу ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (приказ № 147 от 11.03.2022 г.) с использованием также у поздних недоношенных новорождённых. Накопив материал и опыт применения CPAP-терапии в родильном зале, мы выполнили ретроспективное исследование,

используя сравнительный анализ характеристик пациентов до внедрения протокола СРАР (n=256) и после его внедрения в работу (n=169). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение протокола СРАР у поздних недоношенных детей в ГВ 34⁰-36⁶ недель показало эффективность в отношении снижения тяжести и продолжительности клинического течения заболеваний. Однако в процессе анализа было выявлено, что положительный эффект методики отмечен у пациентов с ТТН и ВП, и напротив, у новорождённых с РДС оказание помощи по протоколу привело к статистически значимому увеличению госпитализации детей в ОРИТН (39 (100%) против 69 (82,1%), p=0,005). Определено, что 98,4% пациентов с РДС родились в сроке гестации ГВ 34⁰-34⁶ недели. Таким образом, исключение пациентов данного ГВ показало увеличение эффективности протокола СРАР у поздних недоношенных в ГВ 35⁰-36⁶ недель и доказало свою безопасность, а именно:

- снижение частоты установки венозного доступа и парентерального питания с 92,0% до 50,9% (p<0,001);
- уменьшение медианы продолжительности АБТ с 7 до 4,5 суток (p<0,001);
- снижение частоты установки диагноза ЦИ с 62,0% до 44,5% (p=0,006);
- уменьшение медианы продолжительности госпитализации в ОПН с 11 до 9,5 суток (p=0,001);
- увеличение числа новорождённых, выписанных домой без госпитализации в ОРИТН и ОПН с 2,2% до 9,1% (p=0,034);
- уменьшение медианы общей продолжительности госпитализации с 14 до 12 суток (p<0,001);
- отсутствие разницы в частоте пневмоторакса (0,7% до введения протокола СРАР и 0,9% после введения протокола, p=0,577);
- отсутствие повреждений носовых ходов вследствие СРАР-терапии.

Проведённые нами предыдущие исследования показали, что, несмотря на быстрое, в большинстве случаев, купирование клинических признаков ДН при ТТН у доношенных детей наблюдаются высокая частота диагноза ишемии головного

мозга на момент выписки из перинатального центра, а также определённые функциональные и биохимические нарушения в ЦНС [5, 39]. Отдалённые последствия описанных изменений неизвестны, и публикации по анализу катамнестических данных, свидетельствующих о частоте и тяжести неврологических исходов у данной группы детей, отсутствуют. Более того, опираясь на имеющиеся данные, учитывая различный подход к терминологии диагнозов, состояний и критериев их оценки, крайне затруднительно оценить распространённость в нашей стране и за рубежом ЦП у новорождённых и детей раннего возраста [6, 25, 118, 124, 178].

В связи с этим, был выполнен анализ катамнестических данных новорождённых с ТТН, а также оценка влияния протокола СРАР на частоту ЦП и респираторной патологии в период первых двух лет жизни у доношенных (n=200) и первого года жизни у недоношенных детей (n=110). По результатам исследования выявлена высокая частота диагнозов ЦП у новорождённых с ТТН в анамнезе у доношенных новорождённых до 84% в первые 2 года жизни с пиком частоты от выписки из перинатального центра до 6 месяцев с дальнейшим снижением к 2 годам жизни до 24,1%, и до 90% в первый год жизни у поздних недоношенных с пиком частоты к 1-6 месяцу жизни с дальнейшим снижением к 1 году жизни до 65,0%. У доношенных детей наиболее частым до 1 года жизни в обеих группах был диагноз «энцефалопатия неуточненная» (МКБ-10 G93.4), однако в 1,5 и 2 года жизни в группе контроля возрастала частота диагнозов «другие уточненные поражения головного мозга» (МКБ-10 G93.8) и «поражение центральной нервной системы неуточненное» (МКБ-10 G96.9). У недоношенных детей наиболее частым во все периоды в обеих группах был диагноз «энцефалопатия неуточненная» (МКБ-10 G93.4). Обнаружено, что ЦП к возрасту 1-3 месяца жизни выявлялось даже у детей, выписанных из родильного дома без диагноза ЦИ, что отмечено в отношении доношенных и поздних недоношенных детей.

Исследование показало, что в группе доношенных пациентов с проведённой СРАР-терапией по протоколу в отличие от группы до введения протокола СРАР статистически значимо реже диагностировалась ЦИ при выписке из

перинатального центра (31,0% против 84,5%, $p<0,001$), а также ЦП в возрасте 6 месяцев (61,9% против 76,7%, $p=0,023$), 9 месяцев (56,0% против 70,7%, $p=0,032$), 1 года (36,9% против 69,8%, $p<0,001$), 1,5 лет (11,9% против 40,5%, $p<0,001$) и 2 лет (3,6% против 24,1%, $p<0,001$) жизни. В группе поздних недоношенных новорождённых с СРАР-терапией по протоколу в отличие от группы до введения протокола СРАР также статистически значимо реже диагностировалась ЦИ при выписке из перинатального центра (44,0% против 63,3%, $p=0,043$), а также ЦП в возрасте 1 год жизни (38,0% против 65,0%, $p=0,010$). Таким образом мы видим, что внедрение протокола СРАР в клиническую работу перинатального центра показало свою эффективность в снижении частоты отрицательных неврологических исходов у всех детей, но в большей степени у доношенных новорождённых, чем поздних недоношенных.

Важно также обратить внимание на высокую частоту ВЖК у пациентов с перенесённым ТТН. Большинство исследований описывают ВЖК только, как болезнь недоношенных детей с увеличением частоты встречаемости по мере уменьшения ГВ [162]. У доношенных же новорождённых частота внутримозговых кровоизлияний составляет 0,27-0,49 на 1000 живорождённых детей [302]. При внедрении протокола СРАР частота ВЖК 1-2 степени осталась высокой и статистически значимо не изменилась: у доношенных 11,2% против 14,3% ($p>0,05$) и у недоношенных 18,3% и 14,0% ($p>0,05$) до и после внедрения протокола СРАР соответственно. Высокая частота ВЖК у новорождённых с ТТН может быть результатом гипоксически-ишемического повреждения в период острой фазы респираторного дистресса, гипоксемии и оксидативного стресса при оказании респираторной терапии с $FiO_2 > 21\%$, а у недоношенных дополнительным фактором риска является общая незрелость ЦНС и антиоксидантной защиты головного мозга [143].

Имеются данные, что перенесённое ТТН при рождении может быть ассоциировано с увеличением частоты бронхитов, бронхиолитов и симптома свистящего дыхания в детском возрасте [70, 94, 139, 313]. В нашем исследовании мы провели анализ частоты обращения детей за медицинской помощью по поводу

респираторных инфекций, а также частоту отдельных нозологий – пневмония, бронхит и инфекция верхних дыхательных путей. Так в течение первых двух лет жизни у 81,5% доношенных новорождённых и 73,6% недоношенных в течение первого года жизни зарегистрированы данные патологии, без статистически значимых различий по отдельным нозологиям. Анализ показал, что внедрение протокола СРАР не привело к существенному снижению изучаемого показателя: у доношенных 79,3% против 84,5% ($p=0,349$) и недоношенных 80,0% против 66,0% ($p=0,097$), до и после внедрения протокола соответственно.

По результатам проведённых исследований можно предположить, что более выраженный эффект СРАР-терапии в родильном зале на удаление фетальной жидкости при ТТН у доношенных новорождённых связан с морфофункциональной зрелостью их лёгких. У доношенных детей альвеолярная структура и лимфатическая сеть развиты в большей степени, а эпителиальные натриевые каналы и активный транспорт натрия функционируют эффективнее, что ускоряет переход лёгких из состояния, заполненного жидкостью, к аэрированному. Применение СРАР в этих условиях повышает внутрилёгочное давление, способствует раскрытию дистальных отделов дыхательных путей и облегчает движение жидкости из альвеол в интерстиций, а затем в лимфатическую и кровеносную сосудистые системы. У недоношенных же, вследствие относительной незрелости альвеол, меньшей плотности капиллярной сети, неполной дифференцировки эпителия и недостаточной активности транспортных механизмов, этот процесс замедлен, что снижает эффективность СРАР в первые часы жизни.

Важным аспектом изучения и внедрения протокола СРАР была оценка его безопасности, основными критериями которой мы определили синдром утечки воздуха в первые 24 ч жизни и повреждение носовых ходов. Стоит отметить, что применение СРАР-терапии у доношенных новорождённых до сих пор вызывает опасения среди широкого круга практикующих врачей. Связано это с предположением об увеличении риска пневмоторакса при использовании данного метода респираторной терапии. При бесспорной эффективности и безопасности

CPAP у недоношенных детей, который рекомендован как метод первичного выбора при сохранении спонтанного дыхания у недоношенных с РДС [125], имеются данные о снижении эластичности лёгочной ткани по мере увеличения срока гестации с увеличением частоты пневмоторакса у доношенных новорождённых до 6,7% [58, 136, 254]. Однако также имеются данные, что частота пневмоторакса у доношенных новорождённых с CPAP-терапией не отличается от терапии методом подачи O_2 свободным потоком, где отсутствует создание положительного давления в дыхательных путях, как повреждающего фактора [160, 245]. В связи с этим, особое внимание при разработке протокола CPAP было уделено выбору среднего давления в дыхательных путях (MAP), как одному из главных параметров, оказывающих повреждающее воздействие на ткани лёгких. По данным нескольких РКИ давление 5-10 cmH_2O при CPAP в родильном зале не приводило к развитию синдрома утечки воздуха у новорождённых [160, 245], а исследование на животных показывало бóльшую скорость удаления фетальной жидкости из альвеол при MAP 8 cmH_2O , в сравнении с более низкими значениями давления [165]. Собственный опыт применения CPAP у новорождённых в родильном зале до разработки протокола демонстрировал безопасность использование диапазона MAP от 5 до 10 cmH_2O [34, 44, 45]. Таким образом, используя имеющиеся данные, для параметров CPAP-терапии по алгоритму протокола мы выбрали давление равное 8 cmH_2O .

В результате наших исследований определено, что частота пневмоторакса у доношенных детей с CPAP-терапией и ТТН не превышает 1,4%, а у поздних недоношенных синдром утечки воздуха не был выявлен ни в одном случае. Выполнив анализ по нозологиям, определено, что значимым фактором риска развития пневмоторакса у доношенных новорождённых с развитием ДН и проведением CPAP-терапии в родильном зале является не сам CPAP, а повреждение лёгочной ткани в результате врождённого инфекционного процесса. Так, из 275 пациентов с ТТН пневмоторакс диагностирован у 4 (1,4%) детей, а из 46 с ВП у 5 (10,8%) детей (ОР 7,473; 95% ДИ 2,084-26,802, $p=0,002$). При этом, наблюдается ассоциация синдрома утечки воздуха с ГВ: 100% пневмотораксов были у доношенных с ТТН, и 2/3 случаев у доношенных с ВП. Данное наблюдение

подтверждает результаты предыдущего исследования и, с одной стороны отражает снижение эластичности лёгочной ткани по мере созревания ребёнка, а с другой стороны подчеркивает первостепенное значение инфекционного процесса в механизме повреждения лёгких.

Закономерные опасения при разработке протокола СРАР были связаны с возможными случаями повреждения носовых ходов в результате введения ЭТТ в полость носа для выполнения MnCPAP в родильном зале. Слизистая новорождённого, в том числе слизистая носовых ходов характеризуется богатой васкуляризацией, склонностью к отёку и кровоточивости, в связи с чем введение трубки в носовой ход может повлечь отёк, кровотечение с нарушением носового дыхания и нарастанием ДН. Однако, как ретроспективно, так и проспективно мы не регистрировали таких событий. Вероятно, что при введении инородного предмета в носовые ходы, возникновение отёка неизбежно, но больший диаметр носовых ходов новорождённых поздних сроков гестации, в отличие от глубоконедоношенных, не приводил к развитию клинических симптомов [38].

Объединив результаты проведённых исследований с включением доношенных и поздних недоношенных детей в ГВ $\geq 35^0$ недель, определено, что ведущими причинами ДН у этой группы новорождённых являются ТТН и ВП – от 95% у доношенных до 99% у поздних недоношенных новорождённых, при которых протокол СРАР доказал свою эффективность и безопасность. Другие выявленные причины ДН в большинстве случаев возможно диагностировать в родильном зале по наличию характерных признаков. Учитывая все вышеперечисленные данные, протокол СРАР можно рассматривать, как универсальную стратегию респираторной терапии в родильном зале у всех новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации при развитии ДН с оценкой 3 и более баллов по шкале Доунс.

Дальнейшей целью был поиск возможностей большей объективизации клинической оценки ДН в родильном зале для определения эффективности проводимой респираторной терапии и оптимизации протокола СРАР. Основным инструментом для этого остаются шкалы оценки ДН, в большинстве из которых

используются внешние клинические проявления респираторного дистресса. Приказ Минздрав России № 203н 2017 г. [22] «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» регламентирует использование для оценки тяжести ДН у доношенных шкалу Доунс и недоношенных новорождённых шкалу Сильверман, таим образом при выборе инструментов диагностики мы остановились именно на этих шкалах. Более того, в проекте клинических рекомендаций по ТТН шкалой, принятой для оценки ДН у новорождённых, выбрана шкала Сильверман.

Целью исследования, включившего 73 ребёнка $\geq 35^0$ недель гестации, был анализ диагностической и прогностической значимости совместной оценки ДН в родильном зале одновременно по шкалам Доунс и Сильверман, для объективизации данных, так как в своей структуре указанные шкалы имеют отличающиеся показатели и регистрируемые симптомы ДН. Клинические рекомендации по ведению новорождённых с РДС отмечают, что использование шкал Доунс и Сильверман должно выполняться в большей степени для оценки динамики тяжести ДН, определению показаний к началу респираторной терапии и её эффективности, нежели с диагностической целью [3]. Имеются исследования, что шкала Сильверман может быть использована в совокупности с другими показателями как точный прогностический критерий тяжести ДН, а именно интубации недоношенных новорождённых и потребности в сурфактантной терапии [48, 147]. Также одна из работ показывает, что совместная оценка по шкале Доунс и Сильверман может быть предиктором неэффективности СРАР и перевода на ИВЛ [26].

По результатам проведённого анализа совместной оценки ДН у поздних недоношенных и доношенных новорождённых в родильном зале по шкалам Доунс и Сильверман было определено, что в большинстве случаев при старте СРАР, а также на 20-й, 40-й и 60-й минутах оценки по обеим шкалам были сопоставимы ($p=0,087$; $0,355$; $0,870$ и $0,961$ соответственно). Таким образом можно сделать вывод, что шкалу Сильверман допустимо использовать, как альтернативу шкале Доунс при использовании разработанного стандартизированного протокола СРАР-

терапии в родильном зале у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации, применяя аналогичные критерии балльной оценки ДН, в соответствии с алгоритмом протокола. Также мы изучили прогностическую значимость стартовой оценки ДН по обеим шкалам, за уровень разделения приняв 4 балла. Полученные результаты показали, что при развитии ДН в родильном зале у новорождённых с ГВ $\geq 35^0$ недель в течение 60 минут после рождения, исходная оценка ДН в баллах по шкале Доунс ≥ 4 прогнозирует госпитализацию в ОРИТН с ОР 3,918; 95% ДИ 1,309-11,729, чувствительностью 88,9% и специфичностью 45,7%. При анализе шкалы Сильверман исходная оценка ≥ 4 баллов показала меньший ОР 2,109; 95% ДИ 1,021-4,354, с меньшей чувствительностью (74,1%) и сравнимой специфичностью (52,2%).

Отличия исследуемых шкал оценки ДН заключается, в том числе в наличие в шкале Доунс признака «Цианоз ($SpO_2 < 91\%$)», который присутствует и в некоторых других шкалах, например, M-Tal, BROSJOD и RDOS-Infant [77, 134, 213], не получивших, однако широкого распространения в неонатологии. Вместе с тем, именно потребность в подаче дополнительного O_2 ребёнку для поддержания целевой сатурации крови является значимым критерием тяжести лёгочного повреждения, прогнозирующим неэффективность СРАР, неудачи при отлучении от ИВЛ, продолжительности ИВЛ и госпитализации [111, 255, 256, 257].

В ходе нашего исследования выявлено, что при медианной оценке по шкале Сильверман на 20-й минуте 4 балла и одновременной оценке по шкале Доунс на 1 балл выше, с наличием критерия O_2 зависимости до 40%, ОР госпитализации в ОРИТН составил 8,519; 95% ДИ 2,014-36,024, с чувствительностью 83,3% и специфичностью 72,1%. Таким образом, уже через 20 минут респираторной терапии в родильном зале, проведя оценку ДН у ребёнка по описанным выше критериям, врач может принять решение о неэффективности СРАР-терапии и перевести ребёнка в ОРИТН, не дожидаясь прогрессирования ДН и развития возможных осложнений. Полученные данные позволили разработать «Способ прогнозирования течения респираторного дистресса у новорождённых старше 35 недель гестации» и оформить патент на изобретение (RU № 2830183 от 14.11.2024

г.). По результатам выполненного исследования можно предположить, что наиболее значимым клиническим критерием, указывающим на тяжесть респираторной патологии, а также прогнозирующим неэффективность СРАР-терапии в родильном зале и перевод в ОРИТН является потребность ребёнка в подаче дополнительного O_2 для поддержания целевой $SpO_2 \geq 91\%$.

По результатам проведённых исследований в протокол СРАР внесены изменения, заключающиеся в уточнении целевого ГВ пациентов ($\geq 35^0$ недель), возможности оценки ДН по обеим шкалам (Доунс и Сильверман), а также обязательная оценка на 20-й минуте СРАР по обеим шкалам, после которой принимается решение об эффективности СРАР и необходимости перевода в ОРИТН. Алгоритм оптимизированного протокола СРАР представлен на рисунке 4.3.

Внедрение протокола СРАР оказало также значимый социально-экономический эффект при снижении госпитализации в интенсивные неонатальные отделения и сокращении сроков госпитализации. Больше новорождённых остаются с матерью с первых суток, что снижает стресс ребёнка и родителей, повышая частоту и устойчивость грудного вскармливания; снижается нагрузка на ОРИТН и амбулаторное звено, повышается доступность помощи и удовлетворённость пациентов, формируя долгосрочное положительное восприятие населением системы родовспоможения и здравоохранения в целом. Экстраполируя данные выполненных исследований о частоте ДН у доношенных и недоношенных новорождённых и эффективности применения протокола СРАР, рассчитано, что с момента его внедрения – 01.04.2022 по 31.12.2023 гг. госпитализации в ОРИТН и ОПН избежало 529 доношенных и 17 поздних недоношенных новорождённых, а сумма сэкономленных средств ТФОМС в рамках КСГ st17.003 составила 128 474 892 рублей (около 73 000 000 рублей в год).

На основании полученных результатов об эффективности и безопасности протокола СРАР, осуществлено его внедрение в рутинную клиническую практику ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (приказ директора № 412-п от 06.11.2025 г.) и

ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр имени Малиновского М.С.» (приказ главного врача №177 от 27.05.2025 г. и протокол ВК от 30.04.2025 г.).

Таким образом, по результатам приведённой выше доказательной базы можно сделать вывод, что разработанный стандартизированный протокол СРАР-терапии можно рассматривать как универсальный метод респираторной терапии у новорождённых детей $\geq 35^0$ недель гестации в родильном зале, независимо от причин ДН, который обладает высокой клинической и экономической эффективностью, позволяет снизить тяжесть и продолжительность заболевания после рождения, а также уменьшить частоту отдалённых ЦП у детей с ТТН в анамнезе, без увеличения числа осложнений.

Применение метода СРАР-терапии помимо высокой эффективности в лечении большинства респираторных патологий имеет ряд осложнений у новорождённых, к которым относятся в первую очередь повреждения мягких тканей лица – носа и верхней губы. Связано это с одной стороны, с анатомо-физиологическими особенностями кожи новорождённого – богатая васкуляризация, незрелый эпидермальный слой, малый объём подкожно-жировой клетчатки, а с другой стороны, необходимостью создания плотного контакта назальных интерфейсов с кожей [235]. Всё это создаёт предпосылки для повреждения кожи в местах максимального давления интерфейсов, которые могут иметь значительную степень, вплоть до изъязвления и некроза.

В рамках третьего этапа исследования выполнен ретроспективный анализ частоты, характера и predisposing факторов повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорождённых. Были выделены новорождённые, прошедшие госпитализацию в ОРИТН и ОПН за 2022 г. с проведением респираторной терапии методами СРАР и/или НПК (n=558).

Выявлено, что частота повреждения носа составила 10% среди всех гестационных возрастов, что ниже показателей, представленных в имеющихся исследованиях по данной тематике [47, 59, 119, 224, 335]. По результатам анализа определено, что у доношенных детей повреждения носа не были зарегистрированы. Напротив, у недоношенных детей с уменьшением ГВ возрастала частота

повреждений – от 1,8% в ГВ 34⁰-36⁶ недель, 5% в 30⁰-33⁶ недель, 35% в 28⁰-29⁶ недель до 84% в ГВ 24⁰-27⁶ недель.

В связи с этим, для разработки методов профилактики, важным было определить наиболее ассоциированные с повреждением сроки гестации. Так, 83% из всех повреждений носа, 100% 2-3 стадии и 100% носовых ходов, к которым мы отнесли клинически значимое нарушение проходимости, зарегистрированы в ГВ 24⁰-29⁶ недель.

Двумя наиболее распространёнными видами неинвазивной респираторной терапии у новорождённых являются СРАР и НПК, при которых используются различные лицевые интерфейсы. Проведя анализ характера респираторной поддержки в результате исследования определено, что частота травм носа в целом, и частота тяжёлых случаев повреждений 2-3 стадии ассоциированы с более продолжительной СРАР-терапией ($p < 0,001$ в обоих случаях) и НПК-терапией ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно), большей общей продолжительностью неинвазивной респираторной терапии ($p < 0,001$ в обоих случаях), большей частотой применения НПК ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

Факторами риска развития повреждения носовых ходов также является более продолжительная СРАР-терапия ($p < 0,001$) и НПК терапия ($p = 0,001$), большая общая продолжительность терапии ($p < 0,001$), а также большая частота применения НПК (90,0% против 36,1%, $p < 0,001$). В связи с этим, было рассчитано, что применение НПК увеличивает риск травматизации носовых ходов (ОР 2,492; 95% ДИ 1,576-3,942) и повреждения носа 2-3 стадии (ОР 18,0; 95% ДИ 2,481-130,581). Также установлен срок возникновения травм с момента начала проведения неинвазивной респираторной терапии: повреждения 1-й стадии регистрировались на 2 [2; 3] сутки, 2-3-й стадии на 14 [11; 16] сутки и новых ходов на 10 [7; 12,5] сутки. Отмечено, что описанные изменения кожи развивались последовательно от 1-й до 3-й стадии.

В процессе клинического наблюдения отмечено, что при использовании различных интерфейсов возникают дифференцированные локальные осложнения, зависящие от области наибольшего давления на ткани ребёнка. Так, при

применении назальных канюль – это область перегородки носа, при использовании назальной маски – переносица и верхняя губа. На повреждение же перегородки носа вследствие применения терапии НПК влияет угол направления дыхательных трубок, а носовых ходов – скорость потока подаваемой через канюли воздушной смеси. Приняв во внимание полученные данные, был сформулирован комплекс мероприятий по уходу за новорождёнными на терапии методами СРАР и НПК, а также разработан способ применения гидроколлоидных повязок (патчей) для профилактики и лечения повреждений мягких тканей носа у детей. Использование гидроколлоидов изучалось в некоторых научных работах с целью профилактики травм носа от респираторной терапии [24, 32, 113, 145, 294, 330]. На основании имеющейся теоретической информации и данных, полученных из собственной клинической практики, мы разработали унифицированную форму патчей, защищающую все области возможных травм, отличающуюся быстротой изготовления и экономией материала. Проведено проспективное исследование с применением патчей и комплекса мероприятий и включением детей в ГВ 24⁰-29⁶ недель (n=79) в сравнении с группой контроля до внедрения разработанных мероприятий и патчей (n=56).

Результаты исследования показали, что применение комплекса профилактических и лечебных мероприятий с использованием патчей позволило статистически значимо снизить частоту повреждения носа детей в целом (с 59,5% до 32,1%, $p=0,002$), полностью исключить возникновение тяжёлого повреждения 3-й стадии с некрозом тканей (без статистически значимой разницы, $p=0,510$), а также снизить частоту повреждения носовых ходов (с 25,3% до 7,1%, $p=0,006$). Рассчитано, что ОР повреждения носа в отсутствие применения разработанного комплекса профилактических мероприятий составил 1,85; 95% ДИ 1,21-2,82. Используя профилактическое применение патчей в первые трое суток, зарегистрировано 3 (16,6%) случая повреждения, которые ограничились 1 стадией ($p<0,001$). Остальные 15 случаев повреждений носа у пациентов возникли в ПКВ 30⁰-31⁶ недель, в отсутствие профилактического применения патчей, согласно протоколу исследования. В данных 15 случаях применялось лечебное

использование патчей. Можно предположить, что использование разработанного метода до достижения ребёнком ПКВ 31⁶ недель позволит полностью исключить повреждения мягких тканей наружного носа.

Таким образом, представленная методика описывает организационные мероприятия, в основе которых лежит приверженность в выполнении всех процедур, включая обучение медицинского персонала уходу за новорождёнными на СРАР и НПК и применение гидроколлоидных повязок. Метод позволяет значительно сократить неблагоприятные последствия от применения неинвазивной респираторной терапии, повысить безопасность оказания медицинской помощи и улучшить качество жизни новорождённых детей. Получен патент на изобретение № 2835996 от 07.03.2025 г. «Способ профилактики и лечения повреждений тканей носа у недоношенных новорождённых при проведении неинвазивной респираторной терапии у пациентов в сроке гестации 22⁰-29⁶».

В рамках сотрудничества с индустриальными партнёрами, нами осуществляется разработка и создание новых аппаратов респираторной терапии новорождённых, в том числе и выполнение доклинических испытаний. В ходе научного поиска была выявлена проблема отсутствия симуляционных моделей ребёнка с анатомически точными верхними дыхательными путями. Более того, практическая медицина критических состояний требует непрерывного обучения сотрудников отделений по корректной работе с оборудованием и уходу за ребёнком, находящимся на респираторной терапии. Таким образом, целью проведённой НИОКР стала разработка и апробация модели головы новорождённого для тестирования аппаратов неинвазивной респираторной терапии и обучения медицинских работников технологиям ухода за новорождёнными, находящимися на неинвазивных видах респираторной поддержки.

Основой для создания симуляционной модели стали обезличенные данные КТ новорожденных без патологий органов дыхания, на основе которых разработана анатомически точная 3D-модель черепа, шейного отдела позвоночника и верхних дыхательных путей. Модель включает подвижную

нижнюю челюсть, точные пропорции носа и рта, а также естественные изгибы и сужения дыхательных путей. Готовая модель позволяет имитировать ткани новорожденного, что обеспечивает точное позиционирование респираторных интерфейсов, подключение измерительной аппаратуры для контроля давления в дыхательных путях, а также системы искусственного легкого, что делает её пригодной для тестирования дыхательного оборудования и обучения персонала. Модель включает анатомически точную ротовую полость с возможностью блокировки выхода воздуха через рот для имитации различных клинических сценариев.

Проводилось последовательно две фазы исследований по 10 измерений на каждом уровне потока от 2 до 12 л/мин. В первой фазе давление измерялось с использованием ротовой вставки (имитация закрытого рта), а CitrexH4 был фиксирован к ЭТТ (на уровне трахеи). CitrexH4 показал меньшие значения давления со статистической разницей при потоках 11 л/мин ($9,03 \pm 0,19$ против $8,86 \pm 0,14$ смН₂О, $p=0,039$) и 12 л/мин ($9,24 \pm 0,16$ против $9,04 \pm 0,19$ смН₂О, $p=0,023$). Во второй фазе CitrexH4 оставался фиксированным к ЭЭТ, а ротовая вставка извлекалась (имитация открытого рта). Получены статистически значимо меньшие показатели на аппарате CitrexH4 в отличие от аппарата СРАР с $p<0,001$ на всех уровнях потока и нулевым давлением на уровне трахеи при потоках 2 и 3 л/мин. Эти результаты позволяют предположить наличие значимой потери давления у пациента при проведении СРАР-терапии с открытым ртом, а поток ниже 4 л/мин может быть даже опасен за счет отсутствия давления в трахее и соответственно в лёгких. Данные испытаний подтверждают, что модель точно имитирует дыхательные пути новорожденного, сохраняя их проходимость и учитывая потери давления при естественных утечках.

Применение ультрамягкого силикона позволило выявить зоны максимального давления при использовании назальных канюль и маски. Некорректное наложение интерфейсов приводило к перераспределению давления, деформации носа, что у новорождённого повышает риск пролежней. Реализована серия обучающих мероприятий для медперсонала с использованием манекена по

правильному выбору размера, позиционированию и креплению дыхательного контура и лицевых интерфейсов, а также уходу за новорожденным на СРАР. Корректное проведение респираторной терапии снижает риск повреждения тканей, уменьшает проявления болевого синдрома и улучшает качество лечения. Модель головы используется в тренинге, включенном в программу обучения периода 6 месяцев наставничества для медицинских сестёр ОРИТН ГБУЗ СО «ЕКПЦ».

Таким образом, разработанная симуляционная модель головы новорождённого представляет собой перспективный инструмент в клинической практике, инженерии и образовании. Она может применяться для доклинических испытаний новых устройств неинвазивной респираторной поддержки, а также позволяет разрабатывать анатомически адаптированные назальные интерфейсы, снижая риск травматизации мягких тканей носа. Кроме того, модель служит основой для обучающих тренингов персонала отделений интенсивной терапии новорождённых, позволяя использовать имеющееся оборудование клиник для отработки профессиональных навыков, повышая безопасность и эффективность медицинской помощи. Нами определены перспективы дальнейших исследований:

- оценка устойчивости и ремонтпригодности модели при интенсивной эксплуатации;
- интеграция в дыхательный пути и ткани лица модели датчиков давления и потока дыхательной смеси для мониторинга респираторных показателей аппаратов и объективного контроля давления лицевых интерфейсов на различные участки;
- поиск перспективных направлений для масштабирования технологии создания симуляционных моделей.

Подводя итоги проведённых исследований, можно отметить, что в условиях перинатального центра наблюдается высокая частота респираторных нарушений у новорождённых, ведущее место из которых занимают ТТН и ВП. Определено, что данные нозологии не имеют специфических клинических симптомов в первый час жизни и лабораторных и рентгенологических маркеров в первые 12 ч. Совместное применение УЗИ и NIRS легких повысило точность дифференциальной

диагностики респираторных нарушений в первые часы жизни новорождённого, в том числе с помощью разработанных алгоритмов и программы для ЭВМ. Проведённые исследования позволили расширить представление о патогенетических основах ТТН и ВП и построить многофакторную клинко-диагностическую модель. Разработанный универсальный стандартизированный протокол СРАР-терапии в родильном зале доказал свою эффективность и безопасность в снижении тяжести и продолжительности респираторных нарушений у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации. Исследование выявило высокую частоту и факторы риска развития повреждений тканей носа, осложняющих проведение неинвазивной респираторной терапии у новорождённых, что позволило разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, доказавших свою эффективность. Созданная модель головы новорожденного с анатомически точными верхними дыхательными путями предоставляет возможность имитировать различные клинические сценарии в рамках обучающих мероприятий, повышая качество технологий ухода за пациентами интенсивных неонатальных отделений.

Таким образом, полученные результаты позволили сформировать комплексный подход к решению проблемы ведущих респираторных патологий у новорождённых поздних сроков гестации, расширив представления о патогенетических механизмах. Нами разработаны новые способы ранней высокоточной дифференциальной диагностики ТТН и ВП. Внедрен эффективный и безопасный протокол ранней терапии заболеваний. Сформированы методы и технологии для снижения локальных осложнений СРАР-терапии и совершенствования образовательных мероприятий по уходу за новорождёнными. В целом, разработанные методы диагностики и терапии респираторных нарушений, а также профилактики их осложнений у новорождённых оказали значительное влияние на повышение качества медицинской помощи и сохранение здоровья детей.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что ТТН и ВП являются причиной ДН в родильном зале у детей с ГВ $\geq 35^0$ недель в 95-99% случаев, с частотой развития ТТН от 5,0% среди доношенных до 26,9% у поздних недоношенных, и ВП – 0,8% и 8,1% соответственно. Определено, что общим фактором риска развития заболеваний является кесарево сечение (ТТН – ОШ 6,39; 95% ДИ 2,94-13,87, $p < 0,001$ / ВП – ОШ 4,0; 95% ДИ 1,74-9,47, $p = 0,002$), а специфичными для ТТН – мужской пол (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07-4,52, $p = 0,032$), сахарный диабет у матери (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,07-4,52, $p = 0,064$) и ВП – хориоамнионит у матери (ОШ 12,5; 95% ДИ 0,69-226,9, $p = 0,029$). При ТТН и ВП отсутствуют характерные клинические симптомы в первый час жизни, лабораторные и рентгенологические маркеры в первые 12 ч.

2. На основании характерных альвеолярно-интерстициальных изменений и тканевой оксигенации лёгких при ТТН и ВП разработаны два способа дифференциальной диагностики заболеваний в первые 6 ч жизни у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации с помощью УЗИ и NIRS лёгких: по двум критериям (сумма баллов УЗИ и показателей NIRS) с точностью – 83,5%, чувствительностью – 81,0% и специфичностью – 84,5%, и по 5 критериям (FiO_2 , сумма баллов УЗИ, показателей NIRS, наличие паттернов консолидации лёгких и ДТЛ) с точностью – 98,5%, чувствительностью – 96,6% и специфичностью – 99,3%.

3. Оптимизированный и внедрённый стандартизированный протокол СРАР-терапии в родильном зале у новорождённых $\geq 35^0$ недель гестации, включающий показания к инициации терапии, её продолжительности, оценку эффективности, методику и параметры СРАР, позволяет снизить тяжесть ДН, частоту госпитализации в ОРИТН и ОПН и сократить сроки госпитализации при снижении затрат на лечение.

4. Проведённые исследования позволили разработать клинко-диагностическую модель ТТН и ВП, включающую частоту, факторы риска и способы ранней дифференциальной диагностики, с акцентом на расширение представлений о патогенетических механизмах развития заболеваний.

5. Анализ особенностей повреждений носа у новорождённых вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии позволил разработать эффективный комплекс профилактических и лечебных мероприятий с использованием гидроколлоидных повязок, снизив частоту травм носа (с 59,5% до 32,1%, $p=0,002$) и носовых ходов (с 25,3% до 7,1%, $p=0,006$).

6. Созданная симуляционная модель головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями способствует совершенствованию технологий ухода и образовательных мероприятий по профилактике локальных осложнений вследствие проведения неинвазивной респираторной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии ДН у новорождённых детей $\geq 35^0$ недель гестации в первые 4 ч жизни с необходимостью проведения респираторной терапии для дифференциальной диагностики ТТН и ВП рекомендуется выполнение УЗ и NIRS исследования лёгких в 4-х точках с оценкой результата при помощи предложенных онлайн-калькулятора https://disk.yandex.ru/i/1Nvk1KUrX-k_4g или программы для ЭВМ https://disk.yandex.ru/d/ba_kCpceMwXIyw (диагностика по двум критериям). Для более точной дифференциальной диагностики рекомендуется использовать онлайн-калькулятор <https://disk.yandex.ru/i/AUAjJKbWMnOVxg>, включающий пять критериев, с дополнительным учётом FiO_2 , УЗ-паттернов консолидации лёгких и ДТЛ.

2. В родильном зале при развитии ДН у новорождённых со сроком гестации $\geq 35^0$ недель рекомендуется проводить клиническую оценку, лечение и выбор отделения маршрутизации в соответствии с положениями стандартизированного протокола СРАР-терапии.

3. Для профилактики и лечения повреждений носа вследствие неинвазивной респираторной терапии у всех новорождённых при старте назальной СРАР или НПК-терапии помимо стандартного ухода рекомендуется выполнять комплекс мероприятий:

- осмотр кожи носа каждые 60 минут, не снимая интерфейса;
- осмотр кожи носа с кратковременным снятием интерфейса и проведение замены лицевого интерфейса каждые 3 часа (маска меняется на канюли);
- при использовании терапии методом НПК рекомендуется ограничение максимального потока кислородно-воздушной смеси до 2 л/мин;
- обеспечить оптимальное расположение угла трубок НПК на уровне проекции слуховых проходов с фиксацией трубок к шапочке ребёнка;
- у новорожденных детей $\leq 29^6$ недель рекомендуется использовать гидроколлоидные повязки (патчи) до достижения ребёнком ПКВ $> 29^6$ недель или

первые трое суток, если ребёнок на момент старта СРАР/НПК был в возрасте 29⁵-29⁶ недель гестации или ПКВ;

- при выявлении признаков повреждения носа в любом ГВ и ПКВ:
 - о травме немедленно сообщить врачу;
 - проводить легкий массаж кожи вокруг поврежденного участка каждые 3 часа;
 - нанести патч с лечебной целью (если в этот момент патч не использовался с целью профилактики);
 - если повреждение обнаружилось во время профилактического использования патча, описанные мероприятия продолжать в полном объёме.

4. Разработанная симуляционная модель головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями может быть рекомендована к использованию для:

— обучения медицинского персонала интенсивных отделений для новорождённых следующим мероприятиям:

- правильный и быстрый сбор дыхательного контура;
- надевание шапочки на модель головы;
- выбор корректного размера лицевого интерфейса,
- позиционирование на модели генератора потока и лицевых интерфейсов;
- создание герметичного прилегания лицевого интерфейса с минимизацией утечек потока и давления;
- корректная фиксация гидроколлоидной повязки (патча);
- обучение комплексу мероприятий по уходу за новорождёнными, находящимися на СРАР/НПК-терапии;
- визуализация участков максимального давления лицевых интерфейсов на ткани модели и выявление зон риска развития повреждений.

- доклинических испытаний аппаратов неинвазивной респираторной терапии;
- разработки лицевых интерфейсов неинвазивной респираторной терапии.

5. Новорождённые, перенесшие ТТН, составляют группу риска по формированию церебрального повреждения и требуют динамического наблюдения педиатра и невролога в течение первого года жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АИС МИР – автоматизированная информационная система «Медицинская интегрированная регистратура»

АИСТ РАМ – автоматизированная информационная система Региональный акушерский мониторинг

АС №1 и №2 – акушерские стационары № 1 и № 2

АСПМ – Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет

БИК – близкий к инфракрасному

БИКС – близкая к инфракрасной спектроскопия

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВИ – врождённая инфекция

ВП – врождённая пневмония

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПр – врожденный порок развития

ВПС – врождённый порок сердца

ГБУЗ СО «ЕКПЦ» – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»

ГВ – гестационный возраст

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность / дыхательные нарушения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляции легких

ИДС – информированное добровольное согласие

ИРК – индивидуальная регистрационная карта
ИСПП – инфекция, специфичная для перинатального периода
КОС – кислотно-основное состояние
КСГ – клинико-статистическая группа
КТ – компьютерная томография
ЛЭК – локальный этический комитета
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МО – медицинская организация
НИОКР – научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа
НМТ – низкая масса тела
НО – физиологическое неонатальное отделение
НПК – низкопоточные назальные канюли
НСГ – нейросонография
ОАК – общий (клинический) анализ крови
ОГК – органы грудной клетки
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОПН – отделение патологии новорожденных
ОР – относительный риск
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОС – операционная система
ОШ – отношение шансов
ПВИ – перивентрикулярная ишемия
ПЛГ – персистирующая легочная гипертензия
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПКТ – прокальцитонин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РОАГ – Российское общество акушеров и гинекологов

РОН – Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»

САМ – синдром аспирации мекония

СГБ – гемолитический стрептококк группы В

СРБ – С-реактивный белок

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТТН – транзитное тахипноэ новорожденных

ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

ФОЕ – функциональная остаточная емкость

ЦИ – церебральная ишемия

ЦП – церебральное повреждение

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭТТ – эндотрахеальная трубка

ААР – Американская академия педиатрии (англ. The American Academy of Pediatrics)

ACOG – Американский колледж акушеров и гинекологов (англ. The American College of Obstetricians and Gynecologists)

AQP4 и AQP5 – аквапорины 4 и 5 (англ. Aquaporin-4, Aquaporin-5)

AUC – площадь под кривой в ROC-анализе (англ. Area Under Curve)

Bi-level (или BiPhasic) CPAP – двухуровневый CPAP (англ. Bi-level (or BiPhasic) Continuous Positive Airway Pressure)

BinCPAP – биназальный CPAP (англ. Bi Nasal Continuous Positive Airway Pressure)

BROSJOD – шкала бронхиолита госпиталя Sant Joan de Deu (исп. Sant Joan de Deu Hospital bronchiolitis score)

CO₂ – углекислый газ

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 (англ. Coronavirus Disease 2019)

CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях (англ. Continuous Positive Airway Pressure)

ENaC – эпителиальные натриевые каналы (англ. Epithelial Sodium Channel)

FDM – моделирование методом послойного осаждения (англ. Fused Deposition Modeling)

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (англ. Fraction of Inspired Oxygen)

HFNC – высокопоточные назальные канюли (англ. High-Flow Nasal Cannula)

IgG – Иммуноглобулины класса G (англ. Immunoglobulins G)

INSURE – интубация, сурфактант, экстубация (англ. INTubation, SURfactant, Extubation)

IRR – коэффициент заболеваемости (англ. Incidence Rate Ratio)

LFNC – низкопоточные назальные канюли, англ. Low-Flow Nasal Cannula)

LUS – ультразвуковая шкала оценки легких (англ. Lung Ultrasound Score)

MAP – среднее давление в дыхательных путях (англ. Mean Airway Pressure)

MnCPAP – мононазальный CPAP (англ. Mono Nasal Continuous Positive Airway Pressure)

NHFPV – назальная высокочастотная перкуссионная вентиляция (англ. Nasal High-Frequency Percussive Ventilation)

NHFV – назальная высокочастотная вентиляция (англ. Nasal High-Frequency Ventilation)

NICHHD – Национальный институт детского здоровья и развития человека (англ. National Institute of Child Health and Human Development)

NIPPV – назальная прерывистая (перемежающаяся) вентиляция с положительным давлением (англ. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)

NIRS – близкая к инфракрасной спектроскопия (англ. Near-Infrared Spectroscopy)

NO – оксид азота

O₂ – кислород

PaO₂ – парциальное давление O₂ в артериальной крови

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови

pH – водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii)

PLA – полимолочная кислота (англ. Polylactic Acid)

RDOS-Infant – шкала наблюдательной оценки респираторного дистресса у детей (англ. Respiratory Distress Observation Scale-Infant)

rSO₂ – тканевая или регионарная сатурация кислорода

ROC – рабочая характеристика приемника (англ. Receiver Operating Characteristic)

SaO₂ – сатурация артериальной крови

SGK1 – сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемая киназа 1 (англ. Serum- and Glucocorticoid-Inducible Kinase 1)

SpO₂ – периферическая сатурация кислорода (англ. Saturation of Peripheral Oxygen)

SP-B – сурфактантный белок В (англ. Surfactant Protein B)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю. С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.
2. Анализ причин ранней неонатальной смертности в Российской Федерации в 2020 году (год пандемии COVID-19) / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев, А. А. Чаусов, М. П. Шувалова. – DOI 10.24075/vrgmu.2021.045 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 5. – С. 76–83.
3. Ведение новорождённых с респираторным дистресс-синдромом : клинические рекомендации под редакцией Н.Н. Володина. – [Москва] : Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2016. – URL: <https://www.raspm.ru/files/0236-rds-br2.pdf> (дата обращения: 19.02.2025).
4. Демография : [данные Росстата о показателях рождаемости и смертности]. – Текст : электронный // Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 10.08.2025).
5. Диагностическая оценка уровня нейротрофических факторов VEGF, BDNF, β -NGF у новорожденных с транзиторным тахипноэ и церебральной ишемией в сравнении со здоровыми детьми / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, В. В. Базарный [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-1-49-57 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 49–57.
6. Дочкина, Е. С. Анализ перинатального периода и поражений ЦНС у детей с ДЦП / Е. С. Дочкина, А. В. Устинова, Т. Е. Таранушенко. – DOI 10.20333/2500136-2018-5-41-47 // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 5(113). – С. 41–47.
7. Захаров, С. В. История рождаемости в России: от поколения к поколению / С. В. Захаров. – DOI 10.17323/demreview.v10i1.17259. – Текст :

электронный // Демографическое обозрение. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 4–43. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53759584>. – Дата публикации: 01.04.2023.

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

9. Клинические рекомендации. Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода и другие врожденные анемии новорожденных : год утверждения (частота пересмотра) 2024 / разработчик Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН), Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ). – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/660_2 (дата обращения: 03.07.2025).

10. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония : год утверждения (частота пересмотра) 2025 / разработчик Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, РОН, АСПМ. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/905_1 (дата обращения: 03.07.2025).

11. Клинические рекомендации. Полициитемия новорожденного : год утверждения (частота пересмотра) 2025 / разработчик РОН, АСПМ. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/909_1 (дата обращения: 03.07.2025).

12. Клинические рекомендации. Преждевременные роды : год утверждения (частота пересмотра) 2024 / разработчик РОАГ. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения

Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/331_2 (дата обращения: 24.02.2025).

13. Ковтун, О. П. Анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных и позволяющих прогнозировать тактику лечения / О. П. Ковтун, Е. В. Шестак, О. Л. Ксенофонтова. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-2-71-75 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 71–75.

14. Кондакова, Н. А. Инвалидность детского населения как медико-социальная проблема / Н. А. Кондакова, Л. Н. Нацун. – Текст : электронный // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2019. – № 4(15). – С. 285–296. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41540226> (дата обращения: 19.02.2025).

15. Кравченко, Е. Н. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куikliна // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3 (123). – С. 97–100.

16. Мостовой, А. В. Применение СРАР-терапии в неонатологии: от простого к сложному / А. В. Мостовой, А. Л. Карпова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – № 4. – С. 13–23.

17. Неонатальная аспирация мекония: факторы риска и особенности адаптации новорожденных / И. М. Богомазова, А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко [и др.]. – DOI 10.17749/2313-7347.2018.12.4.005-014 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 5–14.

18. Неонатальная пульмонология: монография / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, М. А. Жесткова и др. – Москва : Севен-Принт, 2022. – 168 с. – ISBN 978-5-91556-757-2.

19. Неонатология : национальное руководство : в 2 т. / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т. 1. – 752 с. – (Серия "Национальные руководства"). – ISBN 978-5-9704-7828-8.

20. О внесении изменения в приложение N 1 к порядку проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. N 514н : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 июля 2018 г. N 410н. – Текст : электронный // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал. – URL: <https://base.garant.ru/71997852/> (дата обращения: 23.02.2025).

21. О Стратегии комплексной безопасности детей в Российской Федерации на период до 2030 года : Указ Президента РФ от 17 мая 2023 г. № 358. – Текст : электронный // ГАРАНТ.РУ : информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406788976/#1000> (дата обращения: 23.02.2025).

22. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н. – Текст : электронный // КонсультантПлюс : сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975 (дата обращения: 19.02.2025).

23. Овсянников, Д. Ю. Заболевания легких у новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия / Д. Ю. Овсянников, Н. Н. Володин. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 170–177.

24. Патент № 2411920 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/24 (2006.01). Назальная канюля-протектор для новорожденных : № 2009142508/14 : заявл. 19.11.2009 : опубл. 20.02.2011 / Н. Н. Володин, М. Р. Богомильский, И. В. Рахманова [и др.] ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава).

25. Попова, К. Е. Неонатальная адаптация детей-реконвалесцентов реанимации при рождении / К. Е. Попова, О. И. Галянт, О. А. Сенькевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 37–41.

26. Предикторы неудач при НСРАР у новорожденных / О. А. Борисевич, Е. Н. Байбарина, А. Г. Антонов, О. В. Ионов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 23–26.

27. Преждевременные роды : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. – Дата публикации: 10.05.2023.

28. Применение двухуровневого назального СРАР с переменным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / А. В. Мостовой, К. В. Романенко, А. В. Аверин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8 (122). – С. 143–150.

29. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей / Е. В. Бойцова, Д. Ю. Овсянников, Е. Ю. Запевалова [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-2-178-185 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 178–185.

30. Проект клинических рекомендаций. Транзиторное тахипноэ у новорожденного. – Текст : электронный // Портал общественного обсуждения проектов клинических рекомендаций. – URL: <https://apiportalcr.minzdrav.gov.ru/api/Files/GetProjectFile/1797> (дата обращения: 14.03.2025).

31. Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией / Е. В. Шестак, О. Л. Ксенофонтова, О. П. Ковтун, В. Ю. Старков. – DOI 10.15690/rpj.v5i2.2756. – Текст : электронный // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 5, № 2. – С. 94–106. – URL: <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756> (дата обращения: 23.02.2025).

32. Профилактика ятрогенных повреждений биназальными канюлями мягких тканей носа на фоне дыхательной поддержки СРАР / В. В. Раш, Н. Н.

Володин, М. Р. Богомильский [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 38–44.

33. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо / под ред. проф. Е.Н. Байбариной. М., 2020 / А. Г. Антонов, А. А. Буров, Н. Н. Володин [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1(27). – С. 34–52.

34. Респираторные стратегии, влияющие на тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова [и др.]. – DOI 10.29296/25877305-2022-01-09 // Врач. – 2022. – Т. 33, № 1. – С. 56–61.

35. Роль метода полимеразной цепной реакции в диагностике врожденных и нозокомиальных инфекций у новорожденных / О. В. Ионов, И. В. Никитина, О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 59–64.

36. Руководство по перинатологии. В двух томах. Том 1 / Д. О. Иванов, Е. М. Александрова, Т. Г. Арутюнян [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : Информ-Навигатор, 2019. – 936 с. – ISBN 978-5-906572-30-1.

37. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей : клинические рекомендации : февраль 2019 / А. А. Буров, В. В. Горев, К. Д. Горелик [и др.]. – URL: <https://clck.ru/35tkrU> (дата обращения: 24.02.2025). – Текст : электронный.

38. Частота и характер повреждения мягких тканей носа при неинвазивной респираторной поддержке у новорожденных и предрасполагающие факторы: ретроспективное когортное исследование / Е. В. Шестак, В. Ю. Старков, О. П. Ковтун, И. В. Вахлова. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-1-77-86 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 77–86.

39. Шестак, Е. В. Оценка церебральной оксигенации при развитии транзиторного тахипноэ у новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова. – DOI 10.24110/0031-403X-2023-102-1-27-35 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 1. – С. 27–34.

40. Шестак, Е. В. Транзиторное тахипноэ новорожденного: патогенез, диагностика и лечение / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун. – DOI 10.15690/vsp.v21i1.2381 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 11–18.
41. Шестак, Е. В. Транзиторное тахипноэ у новорожденных : монография / Е.В. Шестак, О.П. Ковтун, О.Л. Ксенофонтова. – Екатеринбург : УГМУ, 2023. – 144 с. – ISBN 978-5-00168-047-5.
42. Электронная медицинская карта в неонатологии. Опыт разработки и внедрения / Д. В. Светлакова, В. Ю. Старков, Н. О. Анкудинов [и др.]. – DOI 10.29296/25877305-2025-01-06 // Врач. – 2025. – Т. 36, № 1. – С. 30–35.
43. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врождённой пневмонии / А. П. Надеев, М. А. Карпов, А. А. Абышев [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 3. – С. 47–55.
44. Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии доношенных новорожденных в родовом зале при транзиторном тахипноэ: клиническое исследование с историческим контролем / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова, Д. С. Додров. – DOI 10.15690/vsp.v21i4.2445 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 282–292.
45. Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале у поздних недоношенных новорожденных с инфекционным и неинфекционным повреждением легких / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, Е. А. Мыларщикова, Ю. И. Нечаева. – DOI 10.15360/1813-9779-2024-5-44-54 // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 44–54.
46. Янкина, И. А. Снижение рождаемости как стратегическая проблема российского общества / И. А. Янкина, А. С. Паршина // Актуальные вопросы публичного управления, экономики, права в условиях цифровизации : сборник научных статей Международной научно-практической конференции, Курск, 12 мая 2023 года / Курская академия государственной и муниципальной службы. Том 2. – Курск : Б. и., 2023. – С. 547–549.
47. ‘Nasal mask’ in comparison with ‘nasal prongs’ or ‘rotation of nasal mask with nasal prongs’ reduce the incidence of nasal injury in preterm neonates supported on

nasal continuous positive airway pressure (nCPAP): A randomized controlled trial / T. Bashir, S. Murki, S. Kiran [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0211476. – Text : electronic // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211476>. – Published: 31.01.2019.

48. A new clinical respiratory distress score for surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress / D. Nanda, S. Nangia, A. Thukral, C. P. Yadav. – DOI 10.1007/s00431-019-03530-5 // European journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 179, iss. 4. – Pp. 603–610.

49. A Novel 3-Dimensional Printing Fabrication Approach for the Production of Pediatric Airway Models / A. D. Weatherall, M. D. Rogerson, M. R. Quayle [et al.]. – DOI 10.1213/ANE.00000000000005260 // Anesthesia and analgesia. – 2021. – Vol. 133, iss. 5. – Pp. 1251–1259.

50. A quality improvement initiative to reduce antibiotic use in transient tachypnea of the newborn / L. Senaldi, L. Blatt, J. Y. Han [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-023-01850-x // Journal of perinatology. – 2024. – Vol. 44, iss. 1. – Pp. 119–124.

51. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis / M. W. Kuzniewicz, K. M. Puopolo, A. Fischer [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.4678 // JAMA pediatrics. – 2017. – Vol. 171, iss. 4. – Pp. 365–371.

52. A streptococcal lipid toxin induces membrane permeabilization and pyroptosis leading to fetal injury / C. Whidbey, J. Vornhagen, C. Gendrin [et al.]. – DOI 10.15252/emmm.201404883 // EMBO molecular medicine. – 2015. – Vol. 7, iss. 4. – Pp. 488–505.

53. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis / S. Sarkar, I. Bhagat, J. D. DeCristofaro [et al.]. – DOI 10.1038/sj.jp.7211410 // Journal of perinatology. – 2006. – Vol. 26, iss. 1. – Pp. 18–22.

54. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. – DOI 10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a // Obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 122, iss. 5. – Pp. 1139–1140.

55. 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. – Pp. 1469–1470.
56. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002 / American College of Obstetrics and Gynecology. – DOI 10.1016/s0020-7292(02)00328-4 // International journal of gynaecology and obstetrics. – 2002. – Vol. 79, iss. 2. – Pp. 181–188.
57. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2015.08.040 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – Vol. 213, iss. 4, Suppl. – Pp. S29–S52.
58. Adler, S. M. Pneumothorax as a function of gestational age: Clinical and experimental studies / S. M. Adler, I. Wyszogrodski. – DOI 10.1016/s0022-3476(75)80307-6 // The Journal of pediatrics. – 1975. – Vol. 87, iss. 5. – Pp. 771–775.
59. Advantages and disadvantages of different nasal CPAP systems in newborns / V. Buettiker, M. I. Hug, O. Baenziger [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-004-2267-8 // Intensive care medicine. – 2004. – Vol. 30, iss. 5. – Pp. 926–930.
60. 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. – Pp. 1053–1059.
61. Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies / J. Qin, X. Sheng, D. Wu [et al.]. – DOI 10.1177/1933719116667229 // Reproductive sciences. – 2017. – Vol. 24, iss. 4. – Pp. 595–608.
62. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks / N. Hofer, E. Zacharias, W. Müller, B. Resch. – DOI 10.1159/000336629 // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, iss. 1. – Pp. 25–36.

63. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis / E. Esaiassen, J. W. Fjalstad, L. K. Juvet [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dkx088 // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2017. – Vol. 72, iss. 7. – Pp. 1858–1870.
64. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review / J. W. Fjalstad, E. Esaiassen, L. K. Juvet [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dkx426 // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2018. – Vol. 73, iss. 3. – Pp. 569–580.
65. Assessment of Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy and the Effect of Disease Severity on Transient Tachypnea in the Newborn in Uncomplicated Fetuses / Y. Madendağ, E. Sahin, I. Col Madendag, M. Eraslan Sahin. – DOI 10.1515/jpm-2021-0003 // Journal of Perinatal Medicine. – 2021. – Vol. 50, iss. 1. – Pp. 87–92.
66. 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. – Pp. F535–F539.
67. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015 / S. Sunderam, D. M. Kissin, S. B. Crawford [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.ss6703a1 // Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries. – 2018. – Vol. 67, iss. 3. – Pp. 1–28.
68. Association Between Thiol-Disulfide Hemostasis and Transient Tachypnea of the Newborn in Late-Preterm and Term Infants / M. S. Demirtas, H. Erdal, F. Kilicbay, G. Tunc. – DOI 10.1186/s12887-023-03936-z. – Text : electronic // BMC Pediatrics. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03936-z>. – Published: 25.03.2023.
69. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood / E. Mitre, A. Susi, L. E. Kropp [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2018.0315. – Text : electronic // JAMA pediatrics. – 2018. – Vol. 172, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0315>. – Published: 04.06.2018.

70. 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. – Pp. 978–984.
71. Aziz, N. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis / N. Aziz, Y. W Cheng., A. B. Caughey. – DOI 10.3109/14767050902922581 // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2009. – Vol. 22, iss. 9. – Pp. 780–784.
72. Barker, P. M. The role of thyroid hormones in maturation of the adrenaline-sensitive lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep / P. M. Barker, L. B. Strang, D. V. Walters // *The Journal of Physiology*. – 1990. – Vol. 424. – Pp. 473–485.
73. Baseer, K. A. A. Risk factors of respiratory diseases among neonates in neonatal intensive care unit of Qena University Hospital, Egypt / K. A. A. Baseer, M. Mohamed, E. A. Abd-Elmawgood. – DOI 10.5334/aogh.2739. – Text : electronic // *Annals of global health*. – 2020. – Vol. 86, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.5334/aogh.2739>. – Published: 26.02.2020.
74. Bhandari, V. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Newborn: Review of Literature and Evidence-Based Guidelines / V. Bhandari. – DOI 10.1038/jp.2009.165 // *Journal of Perinatology*. – 2010. – Vol. 30, iss. 8. – Pp. 505–512.
75. Bland, R. D. Developmental Changes in Lung Epithelial Ion Transport and Liquid Movement / Bland R.D., Nielson D.W. // *Annual Review of Physiology*. – 1992. – Vol. 54. – Pp. 373–394.
76. Bouza, H. The impact of pain in the immature brain / H. Bouza. – DOI 10.3109/14767050902926962 // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2009. – Vol. 22, iss. 9. – Pp. 722–732.
77. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness / M. Balaguer, C. Alejandre, D. Vila [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.23546 // *Pediatric pulmonology*. – 2017. – Vol. 52, iss. 4. – Pp. 533–539.
78. 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. –

Text : electronic // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00602>. – Published: 13.04.2018.

79. Cerebral and splanchnic oxygenation during automated control of inspired oxygen (FiO₂) in preterm infants / C. Dani, S. Pratesi, M. Luzzati [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25379 // *Pediatric pulmonology*. – 2021. – Vol. 56, iss. 7. – Pp. 2067–2072.

80. Cerebral oxygenation immediately after birth and long-term outcome in preterm neonates-a retrospective analysis / C. H. Wolfsberger, E. Pichler-Stachl, N. Höller [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-023-03960-z. – Text : electronic // *BMC pediatrics*. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03960-z>. – Published: 30.03.2023.

81. Chae, S. Effectiveness of simulation-based interprofessional education on teamwork and communication skills in neonatal resuscitation / S. Chae, S. Shon. – DOI 10.1186/s12909-024-05581-1. – Text : electronic // *BMC Medical Education*. – 2024. – Vol. 24, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12909-024-05581-1>. – Published: 31.05.2024.

82. Characteristics of Respiratory Distress Syndrome in Infants of Different Gestational Ages / H. Sun, F. Xu, H. Xiong [et al.]. – DOI <http://doi.org/10.1007/s00408-013-9475-3> // *Lung*. – 2013. – Vol. 191, iss. 4. – Pp. 425–433.

83. Cheng, X. Y. Nursing progress on the prevention of nasal injury caused by noninvasive ventilation in children with very low birth weight / X. Y. Cheng, S. H. Chen // *Chinese nursing research*. – 2021. – Vol. 35. – Pp. 129–132.

84. Christensen, R. D. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis / R. D. Christensen, G. Rothstein. – DOI 10.1016/s0022-3476(80)80837-7 // *The Journal of pediatrics*. – 1980. – Vol. 96, iss. 2. – Pp. 316–318.

85. Cleveland, R. H. A radiologic update on medical diseases of the newborn chest / R. H. Cleveland // *Pediatric radiology*. – 1995. – Vol. 25, iss. 8. – Pp. 631–637.

86. Clinical Characteristics of Newborns Born to Mothers with COVID-19 / K. Wróblewska-Seniuk, A. Basiukajć, D. Wojciechowska [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10194383. – Text : electronic // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, iss. 19. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10194383>. – Published: 25.09.2021.

87. Clinico-radiological Observations in Meconium Aspiration Syndrome / S. Lama, S. K. Mahato, N. Chaudhary [et al.]. – DOI 10.31729/jnma.3340 // JNMA; journal of Nepal Medical Association. – 2018. – Vol. 56, iss. 209. – Pp. 510–515.
88. Comparison of Nasal CPAP versus Bi-level CPAP in Transient Tachypnea of the Newborn: A Randomized Trial / B. Özer Bekmez, E. A. Dizdar, M. Büyüktiryaki [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1713815 // American Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 38, iss. 14. – Pp. 1483–1487.
89. Comparison of Umbilical Cord Serum Vitamin D Levels between Infants with Transient Tachypnea of the Newborn and those without Respiratory Distress / H. Boskabadi, G. Maamouri, F. Kalani-Moghaddam [et al.]. – DOI 10.34172/aim.2020.55 // Archives of Iranian Medicine. – 2020. – Vol. 23, iss. 8. – Pp. 530–535.
90. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases / G. Bajic, S. E. Degn, S. Thiel, G. R. Andersen. – DOI 10.15252/emboj.201591881 // The EMBO journal. – 2015. – Vol. 34, iss. 22. – Pp. 2735–2757.
91. Concentrations of main serum opsonins in early infancy / V. Drossou, F. Kanakoudi, E. Diamanti [et al.]. – DOI 10.1136/fn.72.3.f172 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 1995. – Vol. 72, iss. 3. – Pp. F172–F175.
92. Congenital and neonatal pneumonia / M. D. Nissen. – DOI 10.1016/j.prrv.2007.07.001 // Paediatric Respiratory Reviews. – 2007 Sep; Vol. 8, iss. 3. – Pp. 195–203. – Epub 6 September 2007.
93. 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. – Pp. 939–943.
94. 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. – Pp. 1045–1050.
95. Davis, P. A randomised controlled trial of two methods of delivering nasal continuous positive airway pressure after extubation to infants weighing less than 1000

g: binasal (Hudson) versus single nasal prongs / P. Davis, M. Davies, B. Faber. – DOI 10.1136/fn.85.2.f82 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2001. – Vol. 85, iss. 2. – Pp. F82–F85.

96. de Jong, M. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review / M. de Jong, M. Verhoeven, A. L. van Baar. – DOI 10.1016/j.siny.2012.02.003 // Seminars in fetal & neonatal medicine. – 2012. – Vol. 17, iss. 3. – Pp. 163–169.

97. 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. – Pp. F565–F570.

98. De Winter, J. P. Clinical practice: noninvasive respiratory support in newborns / J. P. De Winter, M. A. de Vries, L. J. Zimmermann. – DOI 10.1007/s00431-010-1159-x // European journal of pediatrics. – 2010. – Vol. 169, iss. 7. – Pp. 777–782.

99. Defective production of IL-18 and IL-12 by cord blood mononuclear cells influences the T helper-1 interferon gamma response to group B Streptococci / T. R. La Pine, J. L. Joyner, N. H. Augustine [et al.]. – DOI 10.1203/01.PDR.0000072515.10652.87 // Pediatric research. – 2003. – Vol. 54, iss. 2. – Pp. 276–281.

100. Delpy, D. T. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy / D. T. Delpy, M. Cope. – DOI 10.1098/rstb.1997.0046 // Philosophical Transactions of the Royal Society B. – 1997. – Vol. 352, iss. 1354. – Pp. 649–659.

101. Development and Validation of a New Clinical Scale for Infants with Acute Respiratory Infection: The ReSVinet Scale / A. J. Justicia-Grande, J. Pardo-Seco, M. Cebey-López [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0157665. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157665>. – Published: 21.06.2016.

102. 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. – Text : electronic // Medicine. – 2014. – Vol.

93, iss. 27. – URL: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000197>. – Published: December 2014.

103. Diagnostic Performance of Lung Ultrasound for Transient Tachypnea of the Newborn: A Meta-analysis / L. He, Y. Sun, W. Sheng, Q. Yao. – DOI 10.1371/journal.pone.0248827 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248827>. – Published: 29.03.2021.

104. Diaphragmatic activity during weaning from respiratory support in preterm infants / J. V. Kraaijenga, C. G. de Waal, G. J. Hutten [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2016-311440 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2017. – Vol. 102, iss. 4. – Pp. F307–F311.

105. Dowling, D. J. Ontogeny of early life immunity / D. J. Dowling, O. Levy. – DOI 10.1016/j.it.2014.04.007 // Trends in immunology. – 2014. – Vol. 35, iss. 7. – Pp. 299–310.

106. Dumpa, V. Respiratory management in the premature neonate / V. Dumpa, I. Avulakunta, V. Bhandari. – DOI 10.1080/17476348.2023.2183843 // Expert review of respiratory medicine. – 2023. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 155–170.

107. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review / J. E. McGowan, F. A. Alderdice, V. A. Holmes, L. Johnston. – DOI 10.1542/peds.2010-2257 // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127, iss. 6. – Pp. 1111–1124.

108. Early Death due to Defective Neonatal Lung Liquid Clearance in α ENaC-Deficient Mice / E. Hummler, P. Barker, J. Gatzky [et al.]. – DOI 10.1038/ng0396-325 // Nature Genetics. – 1996. – Vol. 12, iss. 3. – Pp. 325–328.

109. Early Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for preterm infants / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P. G. Davis. – DOI 10.1002/14651858.CD005384.pub2. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – iss. 12. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub2>. – Published: 15.12.2016.

110. Early neonatal death: A challenge worldwide / L. Lehtonen, A. Gimeno, A. Parra-Llorca, M. Vento. – DOI 10.1016/j.siny.2017.02.006 // Seminars in fetal & neonatal medicine. – 2017. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 153–160.

111. Early predictors of continuous positive airway pressure failure in preterm neonates / V. Kakkilaya, S. Wagner, K. L. M. Mangona [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-019-0392-z // *Journal of perinatology*. – 2019. – Vol. 39, iss. 8. – Pp. 1081–1088.
112. Edwards, M. O. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant / M. O. Edwards, S. J. Kotecha, S. Kotecha. – DOI <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.02.002> // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – Vol. 14, iss. 1. – Pp. 29–37.
113. Effect observation of preventing neonatal skin damage in NICU with nasal noninvasive ventilation by adopting ‘ Γ ’ type hydrocolloid dressing / X. X. Zhang, A. P. Ma, X. H. Wu [et al.] // *Nurs J Chin PLA*. – 2017. – Vol. 34. – Pp. 74–76.
114. Effect of continuous positive airway pressure versus nasal cannula on late preterm and term infants with transient tachypnea of the newborn / A. Chiruvolu, K. M. Claunch, A. J. Garcia [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-021-01068-9 // *Journal of perinatology*. – 2021. – Vol. 41, iss. 7. – Pp. 1675–1680.
115. Effect of Different Probes and Expertise on the Interpretation Reliability of Point-of-Care Lung Ultrasound / C. Gomond-Le Goff, L. Vivalda, S. Foligno [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2019.11.013 // *CHEST*. – 2020. – Vol. 157, iss. 4. – Pp. 924–931.
116. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk / C. K. Shapiro-Mendoza, K. M. Tomashek, M. Kotelchuck [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2006-3629 // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, iss. 2. – Pp. e223–232.
117. Effect of Maternal Asthma and Asthma Control on Pregnancy and Perinatal Outcomes / R. Enriquez, M. R. Griffin, K. N. Carroll [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2007.05.044 // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120, iss. 3. – Pp. 625–630.
118. Effect of neonatal seizure burden and etiology on the long-term outcome: data from a randomized, controlled trial / S. K. Trowbridge, L. O. Condie, J. R. Landers [et al.]. – DOI 10.1002/cns3.8 // *Annals of the Child Neurology Society*. – 2023. – Vol. 1, iss. 1. – Pp. 53–65.
119. Effects of different dressings in the prevention of facial skin pressure injury related to non-invasive ventilation: Systematic review and network meta-analysis / G.

Zhang, F. Yan, R. Sun [et al.]. – DOI 10.1111/iwj.14678. – Text : electronic // International Wound Journal. – 2024. – Vol. 21, iss. 2. – URL: <https://dx.doi.org/10.1111/iwj.14678>. – Published: 31.01.2024.

120. 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. – Pp. 1317–1323.

121. Effects of the Omicron Variant on Perinatal Outcomes in Full-Term Neonates / H. Choi, E. J. Lee, Y.-S. Ahn, Y. M. Yoo. – DOI 10.1186/s12887-022-03690-8. – Text : electronic // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03690-8>. – Published: 03.11.2022.

122. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis / V. V. Ramaswamy, K. More, C. C. Roehr [et al.] // Pediatric pulmonology. – 2020. – Vol. 55, iss. 11. – Pp. 2940–2963.

123. 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. – 2017. – Vol. 123, iss. 5. – Pp. 1204–1213.

124. Emerging therapeutic strategies in hypoxic-ischemic encephalopathy: a focus on cognitive outcomes / K. L. Marques, V. Rodrigues, C. T. N. Balduci [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2024.1347529. – Text : electronic // Frontiers in pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1347529>. – Published: 26.02.2024.

125. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update / D. G. Sweet, V. P. Carnielli, G. Greisen [et al.]. – DOI 10.1159/000528914 // Neonatology. – 2023. – Vol. 120, iss. 1. – Pp. 3–23.

126. Evaluating Clinical Outcomes and Physiological Perspectives in Studies Investigating Respiratory Support for Babies Born at Term With or at Risk of Transient Tachypnea: A Narrative Review / E. V. McGillick, A. B. te Pas, T. van den Akker [et al.].

– DOI 10.3389/fped.2022.878536. – Text : electronic // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.878536>. – Published: 23.06.2022.

127. Evaluation of a 3D Printed Silicone Oral Cavity Cancer Model for Surgical Simulations / D. Eu, M. J. Daly, S. Taboni [et al.]. – DOI 10.3390/jpm14050450. – Text : electronic // *Journal of personalized medicine*. – 2024. – Vol. 14, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm14050450>. – Published: 25.04.2024.

128. Evaluation of a Bubble CPAP System for Low Resource Settings / M. L. Dundek, E. K. Ng, M. A. Brazil [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.08948 // *Respiratory care*. – 2021. – Vol. 66, iss. 10. – Pp. 1572–1581.

129. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited / N. Schmutz, E. Henry, J. Jopling, R. D. Christensen. – DOI 10.1038/sj.jp.7211916 // *Journal of perinatology*. – 2008. – Vol. 28, iss. 4. – Pp. 275–281.

130. Expression of Water and Ion Transporters in Tracheal Aspirates from Neonates with Respiratory Distress / Y. Li, M. O. Marcoux, M. Gineste [et al.]. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01496.x // *Acta Paediatrica*. – 2009. – Vol. 98, iss. 11. – Pp. 1729–1737.

131. Ferrari, M. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application / M. Ferrari, V. Quaresima. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.03.049 // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 63, iss. 2. – Pp. 921–935.

132. Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus infection in lung and gastrointestinal tissues / C. Sinzger, A. Grefte, B. Plachter [et al.]. – DOI 10.1099/0022-1317-76-4-741 // *The Journal of general virology*. – 1995. – Vol. 76, Pt 4. – Pp. 741–750.

133. FiO₂ predicts outcome in infants with respiratory syncytial virus-induced acute respiratory distress syndrome / K. M. Schene, E. van den Berg, R. M. Wösten-van Asperen [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.22974 // *Pediatric pulmonology*. – 2014. – Vol. 49, iss. 11. – Pp. 1138–1144.

134. Fortney, C. Development and Content Validity of a Respiratory Distress Observation Scale-Infant / C. Fortney, M. L. Campbell. – DOI 10.1089/jpm.2019.0212 // *Journal of palliative medicine*. – 2020. – Vol. 23, iss. 6. – Pp. 838–841.
135. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia / A. Funke, R. Berner, B. Traichel [et al.]. – DOI 10.1542/peds.106.1.45 // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 106, iss. 1, pt. 1. – Pp. 45–51.
136. Gerhardt, T. Chestwall compliance in full-term and premature infants / T. Gerhardt, E. Bancalari. – DOI 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07093.x // *Acta paediatrica Scandinavica*. – 1980. – Vol. 69, iss. 3. – Pp. 359–364.
137. Gillam-Krakauer, M. Birth Asphyxia / M. Gillam-Krakauer, M. Shah, C. W. Gowen Jr. – Text : electronic // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/> (accessed 14.03.2025). – Last Update: October 5, 2024.
138. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31593-8 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, iss. 10063. – Pp. 3027–3035.
139. Golshantafti, M. Risk of Wheezing Attacks in Infants with Transient Tachypnea Newborns / M. Golshantafti, T. Yavari, M. Afrand. – DOI 10.5812/ijp.2295. – Text : electronic // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 26, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.5812/ijp.2295>. – Published: 2016 Feb.
140. Group B streptococcal infections // Red Book : 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases / eds. D. W. Kimberlin, E. D. Barnett, R. Lynfield, M. H. Sawyer. – 32nd ed. – [USA] : American Academy of Pediatrics, 2021. – Pp. 707–713.
141. Group B streptococcus isolates from septic patients and healthy carriers differentially activate platelet signaling cascades / C. Siau, A. Kobsar, C. Dornieden [et al.]. – DOI 10.1160/th05-08-0534 // *Thrombosis and haemostasis*. – 2006. – Vol. 95, iss. 5. – Pp. 836–849.

142. Guglani, L. Transient Tachypnea of the Newborn/ L. Guglani, S. Lakshminrusimha, R. M. Ryan. – DOI 10.1542/pir.29-11-e59 // *Pediatrics in Review*. – 2008. – Vol. 29, iss. 11. – Pp. e59–e65.

143. Haddad, J. J. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha / J. J. Haddad, H. L. Harb. – DOI 10.1016/j.intimp.2004.11.009 // *International Immunopharmacology*. – 2005. – Vol. 5, iss. 3. – Pp. 461–483.

144. Haney, P. J. Radiographic findings in neonatal pneumonia / P. J. Haney, M. S. C. Bohlman // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1984. – Vol. 143, iss. 1. – Pp. 23–26.

145. He, S. E. Undergoing nasal continuous positive airway pressure application of comprehensive care based on “pig nose-type pressure protection sticker” in reducing complications of noninvasive ventilation in neonates / S. E. He, Z. L. Wang, Y. F. Liang // *Nursing Practice and Research*. – 2021. – Vol. 18. – Pp. 768–770.

146. Hedegaard, S. S. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review / S. S. Hedegaard, K. Wisborg, A. M. Hvas. – DOI 10.3109/00365548.2014.971053 // *Infectious diseases*. – 2015. – Vol. 47, iss. 3. – Pp. 117–124.

147. Hedstrom, A. B. The Silverman Andersen respiratory severity score in the delivery room predicts subsequent intubation in very preterm neonates / A. B. Hedstrom, A. V. Faino, M. Batra. – DOI 10.1111/apa.15671 // *Acta paediatrica*. – 2021. – Vol. 110, iss. 5. – Pp. 1450–1451.

148. Hedstrom, A. B. Utility of Lung Ultrasound and Respiratory Severity Score for Detection of Respiratory Distress Syndrome in the Delivery Room / A. B. Hedstrom, A. V. Faino, M. Batra. – DOI 10.1111/apa.15737. – Text : electronic // *Acta Paediatrica*. – 2021. – Vol. 110, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1111/apa.15737>. – Published: 13.01.2021.

149. High Flow Nasal Cannula for Respiratory Support in Preterm Infants / D. Wilkinson, C. Andersen, C. P. F. O'Donnell [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD006405.pub3. – Text : electronic // *Cochrane Database of*

Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 2, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006405.pub3>. – Published: 22.02.2016.

150. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Infants with Bronchiolitis / S. Beggs, Z. H. Wong, S. Kaul [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009609.pub2. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Vol. 2014, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009609.pub2>. – Published: 20.01.2014.

151. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Respiratory Support in Children / S. Mayfield, J. Jauncey-Cooke, J. L. Hough [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD009850.pub2. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Vol. 2014, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009850.pub2>. – Published: 07.03.2014.

152. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey / P. Y. Ancel, N. Lelong, E. Papiernik [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/deh107 // Human reproduction. – 2004. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 734–740.

153. Ho, J. J. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants / J. J. Ho, P. Subramaniam, P. G. Davis. – DOI 10.1002/14651858.CD002271.pub3. – Text : electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – Vol. 10, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002271.pub3>. – Published: 15.10.2020.

154. 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, iss. 3. – Pp. F266–F271.

155. Hooven, T. A. Pneumonia / T. A. Hooven, R. A. Polin. – DOI 10.1016/j.siny.2017.03.002 // Seminars in fetal & neonatal medicine. – 2017. – Vol. 22, iss. 4. – Pp. 206–213.

156. Hydrocolloid versus silicone gel for the prevention of nasal injury in newborns submitted to noninvasive ventilation: A randomized clinical trial / D. F. Camillo Ribeiro, F. S. Barros, B. L. Fernandes [et al.]. – DOI

10.1016/j.heliyon.2020.e04366. – Text : electronic // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04366>. – Published: 02.07.2020.

157. Hypopharyngeal oxygen concentration and pressures delivered by low flow nasal cannula in preterm infants: Relationship with flow, gas mixture, and infant's weight / A. J. González, A. Quinteros, M. Luco [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24441 // Pediatric pulmonology. – 2019. – Vol. 54, iss. 10. – Pp. 1596–1601.

158. 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 <http://doi.org/10.1111/ped.14104> // Pediatrics International. – 2020. – Vol. 62, iss. 4. – Pp. 484–491.

159. 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. – Pp. e577–e583.

160. 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. – Pp. 99–106.

161. Implementing potentially better practices to reduce lung injury in neonates / K. Burch, W. Rhine, R. Baker [et al.]. // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111, iss. 4, Pt 2. – Pp. e432–e436.

162. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study / K. T. Yeo, R. Thomas, S. S. Chow [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2018-316664 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2020. – Vol. 105, iss. 2. – Pp. 145–150.

163. Incidence of nasal pressure injury in preterm infants on nasal mask noninvasive ventilation / G. F. Biazus, D. M. Kaminski, R. C. Silveira, R. S. Procianoy. – DOI 10.1590/1984-0462/2023/41/2022093. – Text : electronic // Revista paulista de pediatria. – 2023. – Vol. 41. – URL: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022093>. – Published: 13.03.2023.

164. 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. – Pp. 459–462.

165. Increased end-expiratory pressures improve lung function in near-term newborn rabbits with elevated airway liquid volume at birth / E. V. McGillick, A. B. Te Pas, M. K. Croughan [et al.]. – DOI 10.1152/japplphysiol.00918.2020 // Journal of applied physiology (1985). – 2021. – Vol. 131, iss. 3. – Pp. 997–1008.

166. Infant lungs are preferentially infected by adenovirus and herpes simplex virus type 1 vectors: role of the tissue mesenchymal cells / A. Massler, D. Kolodkin-Gal, K. Meir [et al.]. – DOI 10.1002/jgm.1544 // The journal of gene medicine. – 2011. – Vol. 13, iss. 2. – Pp. 101–113.

167. 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. – 2009. – Vol. 106, iss. 6. – Pp. 1888–1895.

168. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis / T. B. Newman, K. M. Puopolo, S. Wi [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2010-0935 // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, iss. 5. – Pp. 903–909.

169. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews / M. Bruschettini, K. O. Hassan, O. Romantsik [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD013563.pub2. – Text : electronic // Cochrane database of systematic reviews. – 2022. – Vol. 2, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013563.pub2>. – Published: 24.02.2022.

170. Intracellular sensing of complement C3 activates cell autonomous immunity / J. C. H. Tam, S. R. Bidgood, W. A. McEwan, L. C. James. – DOI 10.1126/science.1256070. – Text : electronic // Science. – 2014. – Vol. 345, iss. 6201. – URL: <https://doi.org/10.1126/science.1256070>. – Published: 05.09.2014.

171. Investigation of the Serum Glucocorticoid Kinase 1 Gene in Patients with Transient Tachypnea of the Newborn / O. Oztekin, M. Akyol, S. Kalay [et al.]. – DOI

10.3109/14767058.2013.766709 // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2013. – Vol. 26, iss. 10. – Pp. 990–994.

172. Jonsdottir, I. Maturation of mucosal immune responses and influence of maternal antibodies / I. Jonsdottir. – DOI 10.1016/j.jcpa.2007.04.007 // Journal of comparative pathology. – 2007. – Vol. 137, Suppl 1. – Pp. S20–S26.

173. Kissin, D. M. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology / D. M. Kissin, D. J. Jamieson, W. D. Barfield. – DOI 10.1056/NEJMc1404371 // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371, iss. 1. – Pp. 91–93.

174. Köhl, J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases / J. Köhl. – DOI 10.1016/s0161-5890(01)00041-4 // Molecular immunology. – 2001. – Vol. 38, iss. 2-3. – Pp. 175–187.

175. Kramer, B. W. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease / B. W. Kramer. – DOI 10.1038/jp.2008.46 // Journal of perinatology. – 2008. – Vol. 28, Suppl 1. – Pp. S21–S27.

176. Kumar, A. Epidemiology of Respiratory Distress of Newborns / A. Kumar, B. V. Bha. – DOI <http://doi.org/10.1007/BF02823875> // Indian Journal of Pediatrics. – 1996. – Vol. 63, iss. 1. – Pp. 93–98.

177. Lakshminrusimha, S. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn / S. Lakshminrusimha, M. Keszler. – DOI <http://doi.org/10.1542/neo.16-12-e680> // NeoReviews. – 2015. – Vol. 16, iss. 12. – Pp. e680–e692.

178. Laptook, A. R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant / A. R. Laptook // Clinics in perinatology. – 2016. – Vol. 43, iss. 3. – Pp. 529–545.

179. Large observer variation of clinical assessment of dyspnoeic wheezing children / J. Bekhof, R. Reimink, I. M. Bartels [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2014-307143 // Archives of disease in childhood. – 2015. – Vol. 100, iss. 7. – Pp. 649–653.

180. Lichtenstein, D. A. A Bedside Ultrasound Sign Ruling Out Pneumothorax in the Critically III : Lung Sliding / D. A. Lichtenstein, Y. Menu. – DOI 10.1378/chest.108.5.1345 // CHEST. – 1995. – Vol. 108, iss. 5. – Pp. 1345–1348.

181. Liu, J. Lung Ultrasonography for the Diagnosis of Severe Neonatal Pneumonia / J. Liu, F. Liu, Y. Liu. – DOI 10.1378/chest.13-2852 // CHEST. – 2014. – Vol. 146, iss. 2. – Pp. 383–388.
182. Lobo, L. The neonatal chest / L. Lobo // European journal of radiology. – 2006. – Vol. 60, iss. 2. – Pp. 152–158.
183. Low flow nasal cannula requirement among preterm infants: predictors and description of clinical course / J. Daigneault, M. Horgan, H. White [et al.]. – DOI 10.1038/s41372-022-01498-z // Journal of perinatology. – 2022. – Vol. 42, iss. 12. – Pp. 1680–1685.
184. Lung epithelial cell apoptosis during acute lung injury in infancy / R. A. Bem, A. P. Bos, G. Matute-Bello [et al.]. – DOI 10.1097/01.PCC.0000257207.02408.67 // Pediatric critical care medicine. – 2007. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 132–137.
185. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure / R. Brat, N. Yousef, R. Klifa [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2015.1797. – Text : electronic // JAMA pediatrics. – 2015. – Vol. 169, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>. – Published: 03.08.2015.
186. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn / J. Liu, X. X. Chen, X. W. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2015.12.024 // CHEST. – 2016. – Vol. 149, iss. 5. – Pp. 1269–1275.
187. Lung Ultrasound Completely Replaced Chest X-Ray for Diagnosing Neonatal Lung Diseases: A 3-year Clinical Practice Report from a Neonatal Intensive Care Unit in China / Y. Q. Gao, R. X. Qiu, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1830369 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35, iss. 18. – Pp. 3565–3572.
188. Lung ultrasound features predict admission to the neonatal intensive care unit in infants with transient neonatal tachypnoea or respiratory distress syndrome born by caesarean section / A. Poerio, S. Galletti, M. Baldazzi [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-020-03789-z // European journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 180, iss. 3. – Pp. 869–876.

189. Lung Ultrasound Findings in Meconium Aspiration Syndrome / M. Piastra, N. Yousef, R. Brat [et al.]. – DOI 10.1016/S0378-3782(14)50011-4 // Early Human Development. – 2014. – Vol. 90, Suppl 2. – Pp. S41–S43.

190. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome / M. Piastra, N. Yousef, R. Brat, [et al.]. – DOI 10.1016/S0378-3782(14)50011-4 // Early Human Development. – 2014. – Vol. 90, suppl. 2. – Pp. S41–S43.

191. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate / F. Raimondi, J. Rodriguez Fanjul, S. Aversa [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2016.04.018 // The Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 175. – Pp. 74–78.e1.

192. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome : A Meta-analysis / J. Wu, Y. Wang, A. Zhao, Z. Wang. – DOI 10.1097/RUQ.0000000000000490 // Ultrasound Quarterly. – 2020. – Vol. 36, iss. 2. – Pp. 102–110.

193. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis / C. Biagi, L. Pierantoni, M. Baldazzi [et al.]. – DOI 10.1186/s12890-018-0750-1. – Text : electronic // BMC pulmonary medicine. – 2018. – Vol. 18, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0750-1>. – Published: 07.12.2018.

194. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis / M. A. Pereda, M. A. Chavez, C. C. Hooper-Miele [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2014-2833 // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135, iss. 4. – Pp. 714–722.

195. Lung Ultrasound for the Differential Diagnosis of Respiratory Distress in Neonates / I. Corsini, N. Parri, E. Gozzini [et al.]. – DOI 10.1159/000493001 // Neonatology. – 2019. – Vol. 115, iss. 1. – Pp. 77–84.

196. 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. – Pp. 281–287.

197. Lung Ultrasound Role in Diagnosis of Neonatal Respiratory Disorders: A Prospective Cross-Sectional Study / R. Ismail, N. M. El Raggal, L. A. Hegazy [et al.]. –

DOI 10.3390/children10010173. – Text : electronic // Children (Basel). – 2023. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.3390/children10010173>. – Published: 16.01.2023.

198. Lung Ultrasound to Monitor Extremely Preterm Infants and Predict Bronchopulmonary Dysplasia. A Multicenter Longitudinal Cohort Study / B. Loi, G. Vigo, E. Baraldi [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202008-3131OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 203, iss. 11. – Pp. 1398–1409.

199. 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. – Pp. 665–678.

200. 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 and Adolescent Medicine. – 1998. – Vol. 152, iss. 3. – Pp. 249–254.

201. Manual of Neonatal Respiratory Care / Steven M. Donn, Mark C. Mammel, Anton H. L. C. van Kaam, Editors. – 5th Ed. – Cham : Springer, 2022. – XXXIV, 936 p. – ISBN 978-3-030-93996-0 (Softcover). – DOI 10.1007/978-3-030-93997-7.

202. Mariam, S. Impact of Systematic Training and CPAP Checklist in the Prevention of NCPAP Related Nasal Injuries in Neonates- A Quality Improvement Study / S. Mariam, S. Buddhavarapu. – DOI 10.1007/s12098-019-03146-5 // Indian journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 87, iss. 4. – Pp. 256–261.

203. 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. – 2015. – Vol. 309, iss. 11. – Pp. L1229–L1238.

204. Maternal and Fetal PROGINS Progesterone Receptor Polymorphism Reduces the Risk for Transient Tachypnea of the Newborn / M. Alter, T. Pfab, F. Guthmann [et al.] // Clinical Laboratory. – 2010. – Vol. 56, iss. 11–12. – Pp. 559–567.

205. Maternal and Neonatal Vitamin D Deficiency and Transient Tachypnea of the Newborn in Full Term Neonates / A. Omran, H. Mousa, M. O. Abdalla, O. Zekry. –

DOI 10.1515/jpm-2017-0280 // Journal of Perinatal Medicine. – 2018. – Vol. 46, iss. 9. – Pp. 1057–1060.

206. 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. – Pp. 11–18.

207. Maternal Obesity-Associated Neonatal Morbidities in Early Newborn Period / A. Kureshi, R. Khalak, J. Gifford, U. Munshi. – DOI 10.3389/fped.2022.867171. – Text : electronic // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.867171>. – Published: 25.05.2022.

208. McCoskey, L. Nursing Care Guidelines for prevention of nasal breakdown in neonates receiving nasal CPAP / L. McCoskey. – DOI 10.1097/01.ANC.0000317260.99072.ae // Advances in neonatal care. – 2008. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 116–124.

209. Measurement of lung oxygenation by near-infrared spectroscopy in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / C. Dani, F. Miselli, T. Zini [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.26955 // Pediatric pulmonology. – 2024. – Vol. 59, iss. 6. – Pp. 1631–1637.

210. Measurement of lung oxygenation by near-infrared spectroscopy in preterm infants with respiratory distress syndrome: A proof-of-concept study / C. Dani, M. Ciarcià, F. Miselli [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25824 // Pediatric pulmonology. – 2022. – Vol. 57, iss. 10. – Pp. 2306–2312.

211. 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. – Pp. 380–391.

212. Mento, G. The case of late preterm birth: sliding forwards the critical window for cognitive outcome risk / G. Mento, C. Nosarti. – DOI 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.06.02 // Translational pediatrics. – 2015. – Vol. 4, iss. 3. – Pp. 214–218.

213. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity / I. Golan-Tripto, A. Goldbart, K. Akel [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24007 // *Pediatric Pulmonology*. – 2018. – Vol. 53, iss. 6. – Pp. 796–801.

214. Nasal Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Preterm Infants ≤ 32 Weeks: A Retrospective Cohort Study / Z. H. Rong, W. B. Li, W. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.13175 // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2016. – Vol. 52, iss. 5. – Pp. 493–498.

215. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants / C. Migliori, M. Motta, A. Angeli, G. Chirico. – DOI 10.1002/ppul.20276 // *Pediatric pulmonology*. – 2005. – Vol. 40, iss. 5. – Pp. 426–430.

216. Nasal Continuous Positive Airway Pressure Versus Noninvasive NAVA in Preterm Neonates with Apnea of Prematurity: A Pilot Study with a Novel Approach / K. Firestone, B. A. Horany, L. de Leon-Belden, H. Stein. – DOI 10.1038/s41372-020-0661-x // *Journal of Perinatology*. – 2020. – Vol. 40, iss. 8. – Pp. 1211–1215.

217. Nasal High Frequency Percussive Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Transient Tachypnea of the Newborn: A Pilot Randomized Controlled Trial (NCT00556738) / E. Dumas De La Roque, C. Bertrand, O. Tandonnet [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.21354 // *Pediatric Pulmonology*. – 2011. – Vol. 46, iss. 3. – Pp. 218–223.

218. 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. – Pp. 1245–1251.

219. Nasal injury and comfort with jet versus bubble continuous positive airway pressure delivery systems in preterm infants with respiratory distress / J. Khan, V. Sundaram, S. Murki [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-017-3016-7 // *European journal of pediatrics*. – 2017. – Vol. 176, iss. 12. – Pp. 1629–1635.

220. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review / D. I. Imbulana, B. J. Manley, J. A. Dawson [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2017-313418 // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. – 2018. – Vol. 103, iss. 1. – Pp. F29–F35.

221. Nasal Injury with Continuous Positive Airway Pressure: Need for “Privileging” Nursing Staff / N. Naha, F. Pournami, J. Prabhakar, N. Jain. – DOI 10.1007/s12098-019-02960-1 // Indian journal of pediatrics. – 2019. – Vol. 86, iss. 7. – Pp. 595–598.

222. 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. – Pp. 1099–1102.

223. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates After Extubation / B. Lemyre, P. G. Davis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani. – DOI 10.1002/14651858.CD003212.pub3. – Text : electronic // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 2, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>. – Published: 01.02.2017.

224. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates / C. Fischer, V. Bertelle, J. Hohlfeld [et al.]. – DOI 10.1136/adc.2009.179416 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2010. – Vol. 95, iss. 6. – Pp. F447–F451.

225. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis / E. O. Ohuma, A. B. Moller, E. Bradley [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)00878-4 // Lancet. – 2023. – Vol. 402, iss. 10409. – Pp. 1261–1271.

226. Near-infrared spectroscopy monitoring of neonatal cerebrovascular reactivity: where are we now? / S. Martini, L. Thewissen, T. Austin [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-023-02574-6 // Pediatric research. – 2024. – Vol. 96, iss. 4. – Pp. 884–895.

227. Neonatal CPAP Mask : Biomedical Engineering : Senior Design Project 2022. – URL: <https://www.hajim.rochester.edu/senior-design-day/neonatalcpap-adaptor/> (accessed 14.03.2025). – Image. Text : electronic.

228. 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. – Pp. 85–90e4.

229. Neonatal Lung Sonography: Interobserver Agreement Between Physician Interpreters With Varying Levels of Experience / G. Brusa, M. Savoia, M. Vergine [et al.]. – DOI 10.7863/ultra.15.14.08016 // Journal of ultrasound in medicine. – 2015. – Vol. 34, iss. 9. – Pp. 1549–1554.

230. Neonatal Noninvasive Ventilation Nasal Mask Interface Pressure and the Inter-Individual Variation of Mask Placement / A. D. Zakrajsek, L. Kesterson, M. O. Visscher [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.12217 – Text: electronic // Respiratory Care. – 2025. – Online ahead of print. – URL: <https://doi.org/10.4187/respcare.12217> (дата обращения: 02.07.2025).

231. 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. – Pp. 303–308.

232. Neonatal pulmonary macrophage depletion coupled to defective mucus clearance increases susceptibility to pneumonia and alters pulmonary immune responses / Y. Saini, K. J. Wilkinson, K. A. Terrell [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2014-0111OC // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2016. – Vol. 54, iss. 2. – Pp. 210–221.

233. Neonatal Skin Care: Evidence-Based Clinical Practice Guideline / D. Brandon, C. M. Hill, L. Heimal [et al.]. – 4th ed. – Washington : Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, 2018. 147 p.

234. Neutrophil chemotaxis in cord blood of term and preterm neonates is reduced in preterm neonates and influenced by the mode of delivery and anaesthesia / A. Birle, C. T. Nebe, S. Hill [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0120341. – Text : electronic // PLoS

One. – 2015. – Vol. 10, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120341>. – Published: 13.04.2015.

235. Newborn infant skin: physiology, development, and care / M. O. Visscher, R. Adam, S. Brink, M. Odio. – DOI 10.1016/j.clindermatol.2014.12.003 // Clinics in dermatology. – 2015. – Vol. 33, iss. 3. – Pp. 271–280.

236. 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. – Pp. F1–F5.

237. 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. – Pp. 2601–2607.

238. Non-Invasive Ventilation in Neonatology / J. Behnke, B. Lemyre, C. Czernik [et al.]. – DOI 10.3238/arztebl.2019.0177. – Text : electronic // Deutsches Arzteblatt international. – 2019. – Vol. 116, iss. 11. – Pp. 177–183. – URL: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0177>. – Published: 08.03.2019.

239. Noninvasive Ventilation in Preterm Infants: Factors Influencing Weaning Decisions and the Role of the Silverman-Andersen Score / C. Nussbaum, M. Lengauer, A. F. Puchwein-Schwepecke [et al.]. – DOI 10.3390/children9091292. – Text : electronic // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.3390/children9091292>. – Published: 26.08.2022.

240. Nuntnarumit, P. Predictive values of serial C-reactive protein in neonatal sepsis / P. Nuntnarumit, O. Pinkaew, S. Kitiwanwanich // Journal of the Medical Association of Thailand. – 2002. – Vol. 85, Suppl. 4. – Pp. S1151–S1158.

241. O’Brodivich, H. M. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome / H. M. O’Brodivich // Proceedings of the Association of American Physicians. – 1996. – Vol. 108, iss. 5. – Pp. 345–355.

242. Ohls, R. K. Hematology, immunology and infection disease: neonatology questions and controversies / R. K. Ohls, M. C. Yolder. – Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2008. – 294 p.

243. Olver, R. E. Ion Fluxes Across the Pulmonary Epithelium and the Secretion of Lung Liquid in the Foetal Lamb / R. Olver, L. B. Strang. – DOI 10.1113/jphysiol.1974.sp010659 // Journal of Physiology. – 1974. – Vol. 241, iss. 2. – Pp. 327–357.

244. 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 // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 1207–1214.

245. 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. – 2017. – Vol. 32, iss. 4. – Pp. 597–603.

246. Ota, N. T. Early nasal injury resulting from the use of nasal prongs in preterm infants with very low birth weight: a pilot study / N. T. Ota, J. Davidson, R. Guinsburg. – DOI 10.5935/0103-507X.20130042 // Revista Brasileira de terapia intensiva. – 2013. – Vol. 25, iss. 3. – Pp. 245–250.

247. Ozdemir, F. E. The diagnostic value of pulmonary near-infrared spectroscopy in the early distinction of neonatal pneumonia from transient tachypnea of the newborn / F. E. Ozdemir, S. Alan, D. Aliefendioglu. – DOI 10.1002/ppul.26656 // Pediatric pulmonology. – 2023. – Vol. 58, iss. 11. – Pp. 3271–3278.

248. Pediatric laryngeal simulator using 3D printed models: A novel technique / K. R. Kavanagh, V. Cote, Y. Tsui [et al.]. – DOI 10.1002/lary.26326 // Laryngoscope. – 2017. – Vol. 127, iss. 4. – Pp. E132–E137.

249. Performance Evaluation of Nasal Prong Interface for CPAP Delivery on a Critical Care Ventilator: A Bench Experiment / N. Napolitano, T. Roberts, A. J. Nickel [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.09018 // Respiratory care. – 2021. – Vol. 66, iss. 10. – Pp. 1514–1520.

250. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO₂ and respiratory support in newborns: a prospective cohort study / A. B. Hedstrom, N. E. Gove, D. E. Mayock, M. Batra. – DOI 10.1038/s41372-018-0049-3 // Journal of perinatology. – 2018. – Vol. 38, iss. 5. – Pp. 505–511.

251. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases / R. D. Britt Jr, A. Faksh, E. Vogel [et al.]. – DOI 10.1586/17476348.2013.838020 // Expert review of respiratory medicine. – 2013. – Vol. 7, iss. 5. – Pp. 515–531.

252. Pines, J. M. Timing of antibiotics for acute, severe infections / J. M. Pines. – DOI 10.1016/j.emc.2008.01.004 // Emergency medicine clinics of North America. – 2008. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 245–vii.

253. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system / S. E. Wiedmeier, E. Henry, M. C. Sola-Visner, R. D. Christensen // Journal of perinatology. – 2009. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 130–136.

254. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes / H. H. Duong, L. Mirea, P. S. Shah [et al.]. – DOI 10.3233/NPM-1473813 // Journal of neonatal-perinatal medicine. – 2014. – Vol. 7, iss. 1. – Pp. 29–38.

255. Predictors of CPAP Failure - 10 years' Data of Multiple Trials from a Single Center: A Retrospective Observational Study / S. Murki, H. Kandragu, T. Oleti [et al.]. – DOI 10.1007/s12098-020-03399-5 // Indian journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 87, iss. 11. – Pp. 891–896.

256. Predictors of CPAP failure with RAM cannula interface for primary respiratory support in preterm neonates / P. Kumar, A. Yadav, P. Anand, P. Debata. – DOI 10.1016/j.mjafi.2022.03.003 // Medical journal, Armed Forces India. – 2024. – Vol. 80, iss. 1. – Pp. 60–67.

257. Predictors of extubation failure in newborns: a systematic review and meta-analysis / M. Fu, Z. Hu, G. Yu [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-023-01538-0. – Text : electronic // Italian journal of pediatrics. – 2023. – Vol. 49, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01538-0>. – Published: 02.10.2023.

258. Prevention Strategies for Neonatal Skin Injury in the NICU / J. H. Behr, D. Wardell, C. L. Rozmus, R. L. Casarez. – DOI 10.1891/0730-0832/11-T-623 // Neonatal network. – 2020. – Vol. 39, iss. 6. – Pp. 321–329.

259. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections / V. Maniaci, A. Dauber, S. Weiss [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2007-3503 // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, iss. 4. – Pp. 701–710.

260. Prone versus Supine Position for Lung Ultrasound in Neonates with Respiratory Distress / D. Louis, K. Belen, M. Farooqui, [et al.]. – DOI 10.1055/s-0039-1695776 // American Journal of Perinatology. – 2021 Jan; Vol. 38, iss. 2. – Pp. 176–181. – Epub 3 September 2019.

261. Prospective Investigation of Serial Ultrasound for Transient Tachypnea of the Newborn / C.-S. Li, S.-M. Chu, R. Lien [et al.]. – DOI 10.1016/j.pedneo.2020.09.002 // Pediatrics and Neonatology. – 2021. – Vol. 62, iss. 1. – Pp. 64–69.

262. Puopolo, K. M. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis / K. M. Puopolo, W. E. Benitz, T. E. Zaoutis. – DOI 10.1542/peds.2018-2894. – Text : electronic // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>. – Published: 01.12.2018.

263. Quigley, S. M. Skin integrity in the pediatric population: preventing and managing pressure ulcers / S. M. Quigley, M. A. Curley. – DOI 10.1111/j.1744-6155.1996.tb00050.x // Journal of the Society of Pediatric Nurses. – 1996. – Vol. 1, iss. 1. – Pp. 7–18.

264. Radiological Imaging of the Neonatal Chest / eds. V. Donoghue [et al.]. – 2nd revised edition. – Berlin : Springer, 2008. – 362 p.

265. Rainaldi, M. A. Pathophysiology of Birth Asphyxia / M. A. Rainaldi, J. M. Perlman. – DOI 10.1016/j.clp.2016.04.002 // Clinics in perinatology. – 2016. – Vol. 43, iss. 3. – Pp. 409–422.

266. Razak, A. Nasal mask vs binasal prongs for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: A systematic review and meta-analysis / A. Razak, W. Patel.

– DOI 10.1002/ppul.24878 // Pediatric pulmonology. – 2020. – Vol. 55, iss. 9. – Pp. 2261–2271.

267. 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. – Pp. 6–16.

268. Regional pulmonary oxygen saturations in late preterm and term infants with respiratory distress at birth / B. Yasa, S. G. Kersin, M. Cetinkaya, [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.26849 // Pediatric Pulmonology. – 2024. – Vol. 59, iss. 4. – Pp. 923–929.

269. 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. – Pp. 1342–1346.

270. Respiratory distress in the newborn / S. Reuter, C. Moser, M. Baack. – DOI 10.1542/pir.35-10-417 // Pediatric Review. – 2014. – Vol. 35, iss. 10. – Pp. 417–429.

271. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births / J. U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2010.1015 // JAMA. – 2010. – Vol. 304, iss. 4. – Pp. 419–425.

272. Respiratory system / G. L. Hedlund, N. T. Griscom, R. H. Cleveland, D. R. Kirks // Practical pediatric imaging: diagnostic radiology of infants and children / ed. D. R. Kirks [et al.]. – 3rd ed. – Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998. – Pp. 619–819.

273. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure Injury Staging System / L. E. Edsberg, J. M. Black, M. Goldberg [et al.]. – DOI 10.1097/WON.0000000000000281 // Journal of wound, ostomy, and continence nursing. – 2016. – Vol. 43, iss. 6. – Pp. 585–597.

274. Risk Factors for the Development of Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnea in Newborn Infants / 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. – Pp. 155–159.

275. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies / P. Cavoretto, M. Candiani, V. Giorgione [et al.]. – DOI 10.1002/uog.18930 // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2018. – Vol. 51, iss. 1. – Pp. 43–53.

276. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes / M.-A. Davey, L. Watson, J. A. Rayner, S. Rowlands. – DOI 10.1002/14651858.CD004902.pub4. – Text : electronic // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2011. – Iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004902.pub4>. – Published: 09.11.2011.

277. 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. – Pp. 217–224.

278. Role of dressings in pressure ulcer prevention : consensus document the 5th World Union of Wound Healing Societies Congress 2016 in Florence, Italy / World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). – URL: <https://woundsinternational.com/consensus-documents/consensus-document-role-dressings-pressure-ulcer-prevention1> (дата обращения: 23.02.2025). – Text : electronic.

279. Ross, N. History of Respiratory Problems in Prior Infant and Respiratory Morbidity in Subsequent Pregnancy / N. Ross, S. C. Suresh, A. Dude. – DOI 10.1016/j.ajogmf.2021.100544. – Text : electronic // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2022. – Vol. 4, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100544>. – Published: March 2022.

280. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit / S. W. Chen, W. Fu, J. Liu, Y. Wang. – DOI 10.1097/MD.0000000000005826. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005826>. – Published: January 2017.

281. Sartwelle, T. P. Defending a Neurologic Birth Injury. Asphyxia Neonatorum Redux / T.Pp. Sartwelle. – DOI 10.1080/01947640902936522 // *The Journal of Legal Medicine*. – 2009. – Vol. 30, iss. 2. – Pp. 181–247.

282. Saunders, R. A. Pulmonary Pressure/Volume Relationships During the Last Phase of Delivery and the First Postnatal Breaths in Human Subjects / R. A. Saunders, A. D. Milner. – DOI 10.1016/S0022-3476(78)80914-7 // Journal of Pediatrics. – 1978. – Vol. 93, iss. 4. – Pp. 667–673.

283. Secondary surfactant deficiency in neonates / R. Bissinger, C. Carlson, T. Hulsey, D. Eicher. – DOI 10.1038/sj.jp.7211154 // Journal of perinatology. – 2004. – Vol. 24, iss. 10. – Pp. 663–666.

284. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis / E. K. Vouloumanou, E. Plessa, D. E. Karageorgopoulos [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-011-2174-8 // Intensive care medicine. – 2011. – Vol. 37, iss. 5. – Pp. 747–762.

285. Setting the Standards: Neonatal Lung Ultrasound in Clinical Practice / Y. Singh, S. Dauengauer-Kirliene, N. Yousef. – DOI 10.3390/diagnostics14131413 // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, iss. 13. – Pp. 1413. – Published 02 July 2024.

286. 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. – Pp. 310–316.

287. 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. – Pp. 1–10.

288. Smith, L. P. Treatment strategy for iatrogenic nasal vestibular stenosis in young children / L. P. Smith, S. Roy. – DOI 10.1016/j.ijporl.2006.01.015 // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2006. – Vol. 70, iss. 8. – Pp. 1369–1373.

289. Spong, C. Y. Defining “Term” Pregnancy: Recommendations From the Defining “Term” Pregnancy Workgroup / C. Y. Spong. – DOI 10.1001/jama.2013.6235 // Journal of the American Medical Association. – 2013. – Vol. 309, iss. 23. – Pp. 2445–2446.

290. Squires, A. J. Prevention of nasal injuries secondary to NCPAP application in the ELBW infant / A. J. Squires, M. Hyndman. – DOI 10.1891/0730-0832.28.1.13 // Neonatal network. – 2009. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. 13–27.

291. 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. – Text : electronic // Pediatrics. – 2019. – Vol. 144, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2760>. – Published: 01.11.2019.

292. Stocker, M. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study / M. Stocker, W. C. Hop, A. M. van Rossum. – DOI 10.1186/1471-2431-10-89. – Text : electronic // BMC pediatrics. – 2010. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-89>. – Published: 08.12.2010.

293. Student and educator experiences of maternal-child simulation-based learning: a systematic review of qualitative evidence protocol / K. MacKinnon, L. Marcellus, J. Rivers [et al.]. – DOI 10.11124/jbisrir-2015-1694 // JBI database of systematic reviews and implementation reports. – 2015. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 14–26.

294. Summary of the best evidence for the prevention of nasal injury in preterm infants with nasal noninvasive ventilation / Y. Fu, X. Li, Y. Yu [et al.]. – DOI 10.21037/tp-23-465. – Text : electronic // Translational pediatrics. – 2024. – Vol. 13, iss. 2. – Pp. 224–235. – URL: <https://doi.org/10.21037/tp-23-465>. – Published: 29.02.2024.

295. 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 // Journal of Pediatrics. – 2011. – Vol. 159, iss. 5. – Pp. 750–754.

296. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group / E. Herting, O. Gefeller, M. Land [et al.]. – DOI 10.1542/peds.106.5.957 // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106, iss. 5. – Pp. 957–964.

297. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants / N. Younge, R. F. Goldstein, C. M. Bann [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1605566 // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 376, iss. 7. – Pp. 617–628.

298. Surviving Sepsis in a Referral Neonatal Intensive Care Unit: Association between Time to Antibiotic Administration and In-Hospital Outcomes / M. Schmatz, L. Srinivasan, R. W. Grundmeier [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.08.023 // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 217. – Pp. 59–65.e1.

299. Swischuk, L. E. Respiratory system / L. E. Swischuk // Imaging of the newborn, infant, and young child / L. E. Swischuk. – 4th ed. – Baltimore : Williams & Wilkins, 1997. – Pp. 1–206.

300. The application of near-infrared spectroscopy in oxygen therapy for premature infants / X. Yang, X. Lei, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2018.1489535 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2020. – Vol. 33, iss. 2. – Pp. 283–288.

301. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann-Struzek, D. M. Goldfarb, P. Schlattmann [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(18)30063-8 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2018. – Vol. 6, iss. 3. – Pp. 223–230.

302. 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. – Pp. 2447–2451.

303. The influence of mode of delivery, hormonal status and postnatal O₂ environment on epithelial sodium channel (ENaC) expression in perinatal guinea-pig lung / D. L. Baines, H. G. Folkesson, A. Norlin [et al.] // The Journal of Physiology. – 2000. – Vol. 522, pt 1. – Pp. 147–157.

304. The Natural Historian's Guide to the CT Galaxy: Step-by-Step Instructions for Preparing and Analyzing Computed Tomographic (CT) Data Using Cross-Platform, Open Access Software / T. J. Buser, O. F. Boyd, Á. Cortés [et al.]. – DOI

10.1093/iob/obaa009. – Text : electronic // Integrative organismal biology. – 2020. – Vol. 2, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1093/iob/obaa009>. – Published: 10.04.2020.

305. The Role of C-reactive Protein Estimation in Determining the Duration of Antibiotic Therapy in Neonatal Sepsis / P. K. Chaudhuri, A. Ghosh, V. Sinha [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.30211. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.30211>. – Published 12.10.2022.

306. The staphylococcal toxin panton-valentine leukocidin targets human c5a receptors / A. N. Spaan, T. Henry, W. J. M. van Rooijen [et al.]. – DOI 10.1016/j.chom.2013.04.006 // Cell host & microbe. – 2013. – Vol. 13, iss. 5. – Pp. 584–594.

307. The Value of Lung Ultrasound Score in Neonatology / H. Zong, Z. Huang, J. Zhao [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2022.791664. – Text : electronic // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.791664>. – Published: 11.05.2022.

308. Three-dimensional printing of X-ray computed tomography datasets with multiple materials using open-source data processing / I. M. Sander, M. T. McGoldrick, M. N. Helms [et al.]. – DOI 10.1002/ase.1682 // Anatomical sciences education. – 2017. – Vol. 10, iss. 4. – Pp. 383–391.

309. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis / J. L. Wynn, H. R. Wong, T. P. Shanley [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.000000000000157 // Pediatric critical care medicine. – 2014. – Vol. 15, iss. 6. – Pp. 523–528.

310. Training on the Silverman and Andersen score improved how special care unit nurses assessed neonatal respiratory distress in a low-resource setting / F. Cavallin, E. Balestri, M. Calia [et al.]. – DOI 10.1111/apa.16450 // Acta paediatrica. – 2022. – Vol. 111, iss. 10. – Pp. 1866–1869.

311. Transient Tachypnea of the Newborn (TTN): A Role for Polymorphisms of Surfactant Protein B (SP-B) Encoding Gene? / E. Tutdibi, B. Hospes, E. Landmann [et al.]. – DOI 10.1055/s-2003-42670 // Klinische Pädiatrie. – 2003. – Vol. 215, iss. 5. – Pp. 248–252.

312. Transient Tachypnea of the Newborn (TTN): A Role for Polymorphisms in the β -Adrenergic Receptor (ADRB) Encoding Genes? / E. Aslan, E. Tutdibi, S. Martens [et al.]. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2008.00888.x // *Acta Paediatrica*. – 2008. – Vol. 97, iss. 10. – Pp. 1346–1350.

313. 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. – Pp. 29–33.

314. Transient Tachypnea of the Newborn: Predictive Factor for Prolonged Tachypnea / B. Kasap, N. Duman, E. Özer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1442-200X.2007.02535.x // *Pediatrics International*. – 2008. – Vol. 50, iss. 1. – Pp. 81–84.

315. 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. – Pp. 372–382.

316. Trend and causes of maternal death, stillbirth and neonatal death over seven decades in Hong Kong / K. W. Cheung, M. T. Y. Seto, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.lanwpc.2022.100523. – Text : electronic // *The Lancet regional health. Western Pacific*. – 2022. – Vol. 26. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100523>. – Published: 06.07.2022.

317. Ultrasound in the Diagnosis and Management of Pleural Effusions / N. J. Soni, R. Franco, M. I. Velez [et al.]. – DOI 10.1002/jhm.2434 // *Journal of Hospital Medicine*. – 2015. – Vol. 10, iss. 12. – Pp. 811–816.

318. Umran, R. M. R. Association Between Low Cord Serum Cortisol Level and Transient Tachypnea of the Newborn in Late Preterm and Term Neonates Delivered by Elective Cesarean Section / R. M. R. Umran, R. M. Khalil. – DOI 10.1055/s-0040-1722603 // *American Journal of Perinatology*. – 2022. – Vol. 39, iss. 11. – Pp. 1254–1260.

319. Updated neonatal skin risk assessment scale (NSRAS) / M. Dolack, B. Huffines, R. Stikes [et al.] // *Kentucky nurse*. – 2013. – Vol. 61, iss. 4. – P. 6.

320. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis / C. P. Hornik, D. K. Benjamin, K. C. Becker [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e318256905c // The Pediatric infectious disease journal. – 2012. – Vol. 31, iss. 8. – Pp. 799–802.

321. Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content / H. F. Zong, G. Guo, J. Liu, [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24635 // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, iss. 3. – Pp. 729–739.

322. Value of bedside lung ultrasound in the diagnosis of neonatal pneumonia / T. T. Xiao, M. Jin, R. Ju [et al.]. – DOI 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.003 // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 20, iss. 6. – Pp. 444–448. – Article in Chinese.

323. Verani, J. R. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 / J. R. Verani, L. McGee, S. J. Schrag. – DOI 10.1093/pch/pxx023 // MMWR. Recommendations and reports. – 2010. – Vol. 59, iss. RR-10. – Pp. 1–36.

324. Vesoulis, Z. A. Neonatal NIRS monitoring: recommendations for data capture and review of analytics / Z. A. Vesoulis, J. P. Mintzer, V. Y. Chock. – DOI 10.1038/s41372-021-00946-6 // Journal of perinatology. – 2021. – Vol. 41, iss. 4. – Pp. 675–688.

325. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens / R. L. Schelonka, M. K. Chai, B. A. Yoder [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-3476(96)70254-8 // Journal of pediatrics. – 1996. – Vol. 129, iss. 2. – Pp. 275–278.

326. Wang, Y. Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound for Transient Tachypnea: A Meta-analysis / Y. Wang, N. Li, Y. Qu. – DOI 10.1016/j.jpeds.2021.10.003 // Jornal de Pediatria. – 2022. – Vol. 98, iss. 4. – Pp. 329–337.

327. Willock, J. The development of the Glamorgan paediatric pressure ulcer risk assessment scale / J. Willock, M. M. Baharestani, D. Anthony. – DOI 10.12968/jowc.2009.18.1.32135 // Journal of wound care. – 2009. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 17–21.

328. 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. – Pp. 519–532.

329. Wood, D. W. A 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. – Pp. 227–228.

330. Workflow to develop 3D designed personalized neonatal CPAP masks using iPhone structured light facial scanning / A. A. Kamath, M. J. Kamath, S. Ekici [et al.]. – DOI 10.1186/s41205-022-00155-7. – Text : electronic // 3D printing in medicine. – 2022. – Vol. 8, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s41205-022-00155-7>. – Published: 01.08.2022.

331. Wynn, J. L. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates / J. L. Wynn, H. R. Wong. – DOI 10.1016/j.clp.2010.04.002 // Clinics in perinatology. – 2010. – Vol. 37, iss. 2. – Pp. 439–479.

332. Xie, L. H. Hydrocolloid dressing in preventing nasal trauma secondary to nasal continuous positive airway pressure in preterm infants / L. H. Xie. – DOI 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.03.011 // World journal of emergency medicine. – 2014. – Vol. 5, iss. 3. – Pp. 218–222.

333. Yadav, S. Neonatal Respiratory Distress Syndrome / S. Yadav, B. Lee, R. Kamity. – Text : electronic // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809614/> (дата обращения: 24.02.2025).

334. Yang, T. L. Expert consensus on the assessment points and predictive nursing of neonatal iatrogenic skin injury / T. L. Yang, L. Wang // Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 161–165.

335. Yong, S-C. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study / S-C. Yong, S-J. Chen, N-Y. Boo. – DOI

10.1136/adc.2004.069351 // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. – 2005. – Vol. 90, iss. 6. – Pp. F480–F483.

336. Yousef, N. Simulation in neonatal care: towards a change in traditional training? / N. Yousef, R. Moreau, L. Soghier. – DOI 10.1007/s00431-022-04373-3 // European journal of pediatrics. – 2022. – Vol. 181, iss. 4. – Pp. 1429–1436.