

Эффективность и безопасность стандартизированного протокола CPAP-терапии в родовом зале у поздних недоношенных новорожденных с инфекционным и неинфекционным повреждением легких

Е. В. Шестак^{1,2*}, О. П. Ковтун¹, Е. А. Мыларщикова², Ю. И. Нечаева²

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Россия, Свердловская область, 620066, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9

Для цитирования: Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, Е. А. Мыларщикова, Ю. И. Нечаева. Эффективность и безопасность стандартизированного протокола CPAP-терапии в родовом зале у поздних недоношенных новорожденных с инфекционным и неинфекционным повреждением легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (5): 44–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-5-44-54> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Евгений Вячеславович Шестак, shestakev@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность стандартизированного протокола CPAP-терапии в родовом зале у поздних недоношенных детей с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), вызванной различными заболеваниями.

Материалы и методы. На базе Екатеринбургского перинатального центра провели ретроспективное сравнительное исследование эффективности применения стандартизированного протокола CPAP. Анализировали когорты поздних недоношенных новорожденных (34⁰–36⁶ нед). В группу сравнения (С, $n=256$) включили детей с проведенной в родовом зале CPAP-терапией за период 12 мес. 2020 г. до введения протокола. В группу исследования (И, $n=169$) — детей за период с апреля по декабрь 2022 г. после введения протокола. В группах С и И выделили подгруппы на основании причины ОДН — транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), респираторный дистресс синдром (РДС) и врожденная инфекция (ВИ): подгруппы СТТН ($n=100$), ИТТН ($n=89$), СРДС ($n=84$), ИРДС ($n=39$), СВИ ($n=54$), ИВИ ($n=37$). Другие причины ОДН в группе С и И составили $n=18$ и $n=4$, соответственно.

Результаты. Выявили, что лечение по протоколу CPAP привело к уменьшению в среднем на 1-е сут продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p=0,013$), снижению частоты регистрации церебральной ишемии (ЦИ) с 64,1 до 53,2% ($p=0,022$), продолжительности госпитализации в отделении патологии новорожденных с 12 до 11 суток ($p=0,001$) и общей продолжительности госпитализации с 16 до 14 сут ($p=0,001$), а также снижению частоты ЦИ в подгруппе ИТТН по сравнению с СТТН (38,2 против 61,0%, $p=0,002$). В подгруппах РДС и ВИ статистически значимых различий не выявили. Частота и продолжительность биназального CPAP (BinCPAP) и ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных не различалась в подгруппах. Среди детей с врожденной инфекцией в первые 24 ч выявили пневмоторакс: в группе С — у одного пациента, в группе И — у двоих пациентов ($p=0,339$). Повреждений носовых ходов в группах не зафиксировали.

Заключение. Применение стандартизированного протокола CPAP-терапии для новорожденных старше 35⁰ нед. гестации с дыхательной недостаточностью любого генеза позволяет значимо снизить тяжесть и продолжительность заболеваний, и может быть рассмотрено в качестве базовой респираторной стратегии в родовом зале при наличии соответствующих показаний.

Ключевые слова: новорожденный; поздние недоношенные; CPAP; транзиторное тахипноэ новорожденных; респираторный дистресс синдром у новорожденных; врожденная инфекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and Safety of a Standardized CPAP Protocol in the Delivery Room in Late Preterm Infants with Infectious and Non-Infectious Lung Diseases

Eugene V. Shestak^{1,2*}, Olga P. Kovtun¹, Ekaterina A. Mylarshikova², Yulia I. Nechaeva²

¹ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia,

3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

² Yekaterinburg Clinical Perinatal Center,

9 Komsomolskaya Str., 620066 Ekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

Summary

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of a standardized protocol of delivery room CPAP therapy in late preterm infants with acute neonatal respiratory failure (ARF) caused by various conditions.

Material and methods. A retrospective comparative study of the efficacy of the standardized CPAP protocol in the cohorts of late preterm infants (34–36 weeks) was conducted at the Yekaterinburg Perinatal Center. The

comparison group (C, $N=256$) included infants who received CPAP therapy in the delivery room during 12 months in 2020 before the introduction of the standardized protocol. The study group (S, $N=169$) included infants treated with standardized CPAP in April–December, 2022. The following subgroups were identified in groups C and S based on the cause of ARF: transient tachypnea of the newborn (TTN; C: $N=100$; S: $N=89$), respiratory distress syndrome (RDS; C: $N=84$; S: $N=39$), and congenital infection (CI; C: $N=54$; S: $N=37$). Other causes of ARF in groups C and S were found in 18 and 4 infants, respectively.

Results. Switching to the standardized CPAP protocol reduced the duration of mechanical ventilation by an average of 24 h ($P=0.013$), the incidence of documented cerebral ischemia (CI) from 64.1% to 53.2% in all subgroups ($P=0.022$), the length of stay in the neonatal ward from 12 to 11 days ($P=0.001$), and the length of stay in the hospital from 16 to 14 days ($P=0.001$) as well as the incidence of CI in the STTN subgroup vs CTTN (38.2% vs. 61.0%, $P=0.002$). No significant differences were found in the RDS and CI subgroups. The frequency and duration of binasal CPAP and lung ventilation in the neonatal ICU did not differ between subgroups. Pneumothorax within the first 24 h occurred in one patient in group C and in two patients in group S ($P=0.339$), all of whom were diagnosed with congenital infection. No damage to the nasal passages was observed in any group.

Conclusion. The use of a standardized protocol of CPAP therapy for neonates born after 35 weeks of gestation with respiratory failure of any etiology can significantly reduce the severity and duration of illness and should be considered as a basic respiratory strategy in the delivery room when indicated.

Keywords: *newborn; late preterm infants; CPAP; transient tachypnea of the newborn; neonatal respiratory distress syndrome; congenital infection*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Процесс рождения характеризуется чередой подготовительных изменений в организме сначала плода, а далее новорожденного ребенка. Эти процессы включают в себя снижение синтеза фетальной легочной жидкости и активацию механизмов ее реабсорбции, а также синтез сурфактанта в достаточном количестве, обеспечивающем поверхностное натяжение раскрытых после первого вдоха альвеол [1]. На процесс очищения легких от фетальной жидкости огромное влияние оказывают гормоны стресса (адреналин, кортизол и др.), синтезируемые матерью и плодом в ответ естественные роды в доношенном сроке [2, 3]. Однако в позднем недоношенном гестационном возрасте (ГВ) 34⁰–36⁶ нед., особенно при родоразрешении путем кесарева сечения, процессы адаптации новорожденного к внеутробной жизни нарушаются, что может проявляться острой дыхательной недостаточностью сразу после рождения или в течение первых нескольких часов жизни [4]. К заболеванию, в основе патогенеза которого лежит задержка фетальной жидкости в легких, относится транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) [5, 6], а дефицит сурфактанта является причиной респираторного дистресс-синдрома (РДС) [5, 7]. Большинство нозологий периода новорожденности характеризуются неспецифической клинической картиной острой дыхательной недостаточности (ОДН), которая наблюдается и при врожденной инфекции (ВИ) [7–9]. При развитии ОДН на этапе родового зала, провести дифференциальную диагностику между ТТН, РДС и ВИ крайне сложно [5]. Не только клиническая картина перечисленных заболеваний схожа, но и морфологические изменения в легких. Как показало одно из исследований у глубоконедоношенных

детей со средним ГВ 28,9±5,3 нед., весом при рождении 1404±945 г и медианой продолжительности жизни 72 ч гиалиновые мембраны в легких обнаружили у 93,5% новорожденных [10]. При этом причины появления гиалиновых мембран были различны: истинный дефицит сурфактанта, пневмония, асфиксия, аспирация, шок, геморрагический синдром и др. Несмотря на этиологию ОДН, ребенок нуждается в немедленной и корректной респираторной терапии. Стоит отметить, что ведущими причинами полиорганной недостаточности и смертности у новорожденных детей являются сепсис и острый респираторный дистресс синдром [11]. Основным методом респираторной поддержки у новорожденных любого гестационного срока с ОДН средней степени тяжести является терапия с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР — continuous positive airway pressure) [12–14].

В Российских руководствах — Методическом письме Министерства здравоохранения Российской Федерации «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» 2020 г. [15], а также Национальном руководстве по Неонатологии 2019 г. [16] имеются рекомендации о необходимости проведения СРАР терапии у детей старше 32 нед. гестации при развитии ОДН, однако также без указания критериев старта терапии, ее пролонгации, эффективности, и собственно самой методики и параметров респираторной поддержки.

В предыдущих исследованиях мы проанализировали тяжесть течения ТТН у доношенных новорожденных и характер респираторной поддержки [17], и на основании полученных данных разработали стандартизированный протокол СРАР терапии в родовом зале. В последующем проспективном исследовании протокол доказал

свою высокую эффективность при ТТН в снижении тяжести, продолжительности заболевания, а также снижении частоты церебральной ишемии (ЦИ) [18].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале у поздних недоношенных детей с острой дыхательной недостаточностью, вызванной различными заболеваниями.

Материал и методы

В ретроспективное когортное одноцентровое сравнительное исследование включили поздних недоношенных детей (ГВ 34⁰–36⁶ нед.), рожденных в ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ЕКПЦ) с проведенной СРАР-терапией в родовом зале.

Исследование стандартизированного протокола СРАР терапии у доношенных новорожденных с ТТН одобрено решением Локального этического комитета ЕКПЦ (протокол № 2 от 02.07.2021). Протокол СРАР-терапии в родовом зале при ОДН у поздних недоношенных и доношенных новорожденных был введен в работу ЕКПЦ 11.03.2022 г (приказ № 147). Родителями всех детей были подписаны информированные добровольные согласия на диагностику и терапию в полном объеме, в том числе на использование информации в научных целях.

В группу сравнения (С, $n=256$) включили детей за период 12 мес. 2020 г., до введения протокола. В группу исследования (И, $n=169$) — детей за период с апреля по декабрь 2022 г., после введения протокола.

Критерии включения и исключения — общие для групп С и И.

Критерии включения:

- поздние недоношенные — ГВ 34⁰–36⁶ нед.;
- развитие ОДН в течение первых 60 мин жизни;
- проведение СРАР-терапии в родовом зале.

Критерии исключения:

- врожденные пороки развития с проявлением ОДН;
- хромосомные аномалии;

— любые другие условия, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

В группах С и И выделили подгруппы пациентов в соответствии с причиной дыхательных нарушений в родовом зале: ТТН — подгруппы СТТН ($n=100$) и ИТТН ($n=89$); РДС — подгруппы СРДС ($n=84$) и ИРДС ($n=39$); ВИ — подгруппы СВИ ($n=54$) и ИВИ ($n=37$).

Помимо ТТН, РДС и ВИ причинами ДН в родовом зале в группе С были: асфиксия при рождении средней и тяжелой степени ($n=10$), полицитемия ($n=3$), анемия ($n=3$), врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки ($n=2$).

В группе И причинами ОДН, помимо ТТН, РДС и ВИ, были асфиксия при рождении средней и тяжелой степени ($n=4$).

Все другие причины ОДН в родовом зале в группах С и И зафиксированы у детей в сроке гестации 34 нед.

Критерии включения и исключения — общие для соответствующих подгрупп сравнения и исследования (СТТН и ИТТН; СРДС и ИРДС; СВИ и ИВИ).

Критерии включения:

- для подгруппы ТТН — диагноз ТТН;
- для подгруппы РДС — диагноз РДС;
- для подгруппы ВИ — диагноз врожденная инфекция.

Критерии исключения:

отсутствовали.

Схему формирования групп и выделения подгрупп представили на рис. 1.

Описание медицинского вмешательства. Стандартизированный протокол СРАР-терапии в родовом зале. Применение стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале впервые изучили и описали в когорте доношенных детей с ТТН [18], а далее — с врожденной инфекцией [19]. Протокол разработали на основании анализа респираторной терапии в данной группе детей [17] и прогноза течения заболевания [20].

Оборудование и методика СРАР. Использовали стандартную аппаратуру и расходные материалы, находящиеся в наличии в любое время во всех родовых залах и операционных перинатального центра. При возникновении показаний (описано ниже), проведение СРАР начинали с масочного, переходя на



Рис. 1. Схема исследования.

Примечание. С — группа сравнения; И — группа исследования; ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных; РДС — респираторный дистресс синдром, ВИ — врожденная инфекция.

мононазальный СРАР (далее СРАР) в течение 5 мин, который обеспечивали с помощью эндотрахеальной трубки (ЭТТ), введенной в носовой ход ребенку на глубину равную середине расстояния между мочкой уха и крылом носа (соответствует уровню носоглотки). Переход от масочного СРАР к мононазальному был обусловлен необходимостью освободить руки врача для дальнейшего оказания помощи пациенту. СРАР осуществляли с помощью Т-образного реанимационного дыхательного контура (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия), аппаратов респираторной терапии встроенных в открытые реанимационные места (ОРС) — Giraffe Warmer (General Electric, США), BLR-2100 (MEDICOR, Венгрия) или отдельного аппарата с возможностью титрования фракции кислорода и мониторинга уровня создаваемого давления в дыхательных путях — Neopuff™ (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия). В течение 5 мин после начала СРАР врач устанавливал ребенку орогастральный зонд и оставлял его открытым. ИВЛ при наличии показаний проводился проводили с помощью лицевой маски с переходом на интубацию трахеи и инвазивную ИВЛ (при необходимости). Стартовые параметры ИВЛ: P_{iP} — 20 см H₂O, P_{eeP} — 5 см H₂O, FiO₂ — 0,21, Rate — 40–60/мин. При транспортировке пациента из родового зала в ОРИТН режим и параметры респираторной поддержки не меняли. Параметры биназального СРАР на этапе ОРИТН: 4–8 см H₂O, стартовая FiO₂ — 0,21. Аппарат респираторной поддержки во время транспортировки ребенка в ОРИТН на СРАР или ИВЛ — Stephan Reanimator F120 (StephanGmbH, Германия), дыхательный контур (Kometaline, Россия). Аппараты респираторной поддержки СРАР на этапе ОРИТН — Infant Flow СРАР (VIASYS Healthcare Inc. США), контур к Infant Flow с набором расходных материалов (камера увлажнителя, шапочка, носовые канюли) (Vincent Medical, Китай). Аппараты респираторной поддержки ИВЛ на этапе ОРИТН — Avea (VIASYS Healthcare Inc. США); SLE — 5000 (SLE Limited, Великобритания). Оборудование и методика СРАР не отличались в группах С и И.

Параметры СРАР. Стартовые параметры среднего давления (МАР) равнялись 8 см H₂O, с фракцией кислорода (FiO₂) 21%. Концентрация кислорода могла ступенчато изменяться в сторону повышения и снижения для поддержания сатурации (SpO₂) на правой руке 91–95%. Характеристику параметров СРАР и показаний к началу СРАР в группах представили в табл. 1.

Показания к старту СРАР-терапии и маршрутизация пациентов в родовом зале по протоколу. Проведение СРАР по протоколу начинали при развитии у новорожденного ОДН с оценкой по шкале Downes ≥ 3 балла.

На 20-й мин СРАР проводили оценку ОДН по шкале Downes:

— при оценке < 3 баллов эндотрахеальную трубку извлекали из носа, и в течение 5 мин врач проводил наблюдение за ребенком:

- если в течение этого срока оценка ОДН оставалась < 3 баллов и, вместе с тем, не отмечали нарушений функций других органов и систем, ребенка переводили в неонатальное отделение (НО);

- если оценка ОДН увеличивалась до 3 баллов и выше, врач возобновлял проведение СРАР с применением описанных выше параметров МАР и FiO₂;

— при сохранении оценки ОДН на исходном уровне 3–5 баллов СРАР продолжали без изменения стартовых параметров;

— при увеличении оценки ОДН с 3–4 до 5 и более баллов, или с 5 до 6 и более баллов ребенка переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) при соответствующем состоянию типу респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ);

— при сохранении оценки ОДН на исходном уровне 6 баллов или ее увеличении ребенка переводили в ОРИТН при соответствующем состоянию типу респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ).

Аналогичные вышеописанным действия проводили также через 40 и 60 мин после начала СРАР. Вместе с тем ребенка переводили в ОРИТН и в тех случаях, когда к 60 мин оценка ОДН по шкале Downes оставалась на прежнем уровне (3–5 баллов на 40 мин) или увеличивалась (см. рис. 2). Из неонатального отделения (НО) и ОРИТН новорожденных переводили в отделение патологии новорожденных (ОПН), если они нуждались в дополнительном лечении и наблюдении.

Исходы исследования:

— Частота церебрального повреждения: церебральной ишемии и ВЖК.

— Частота и продолжительность респираторной терапии.

— Частота и продолжительность госпитализации в ОРИТН.

— Общая продолжительность госпитализации.

Методы регистрации исходов. Исходы исследования установили на основании анализа данных,

Таблица 1. Характеристика параметров СРАР и показаний к СРАР в родовом зале в группах.

Критерии	Группа сравнения	Группа исследования
Лицевой интерфейс	Лицевая маска с переходом на мононазальный СРАР	
Проведение СРАР при оценке по шкале Downes ≥ 4 балла	Всегда	
Проведение СРАР при оценке по шкале Downes = 3 балла	На усмотрение врача	Всегда
Проведение СРАР при оценке по шкале Downes = 2 балла	На усмотрение врача	Никогда
МАР, см H ₂ O	5–10	8
FiO ₂ , %	21	
Продолжительность СРАР, мин	5–30	20–60
Установка орогастрального зонда в течение 5 мин СРАР	Всегда	

полученных из первичной медицинской документации — истории развития новорожденного и медицинской карты стационарного больного.

Показатели безопасности CPAP-терапии:

— синдром утечки воздуха, диагностируемый на основании результатов рентгенологического исследования в первые 24 ч жизни;

— повреждение носовых ходов (отек, кровотечение), диагностируемое на основании клинического обследования.

Регистрацию всех показателей исследования проводили в течение всего периода госпитализации в участвующей в исследовании медицинской организации.

Диагностические критерии:

— Диагноз ТГН устанавливали при исключении других причин ОДН.

— Диагноз РДС устанавливали на основании характерных признаков рентгенологической картины в легких по типу «матового стекла» и отсутствию клинических и лабораторных данных за инфекционный процесс.

— Врожденную инфекцию определяли проявлениями инфекционного процесса в первые 72 ч жизни, диагнозы устанавливали на основании стандартного определения случаев в соответствии с локальным протоколом ЕКПЦ: ранний неонатальный сепсис (МКБ-10 P36), врожденная пневмония (МКБ-10 P23), инфекция специфичная для перинатального периода (ИСПП) (МКБ-10 P39). Инфекционный диагноз устанавливали как при наличии, так и отсутствии положительной бактериальной культуры из очага инфекционного процесса, на основании совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных.

— Длительный безводный период определяли как излитие околоплодных вод более чем за 18 ч перед родами.

— Диагноз ЦИ устанавливали на основании клинической картины, данных нейросонографии и заключения детского невролога, тяжесть ЦИ классифицировали в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (МКБ-10 P91.0)

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Использовали сплошной метод выборки.

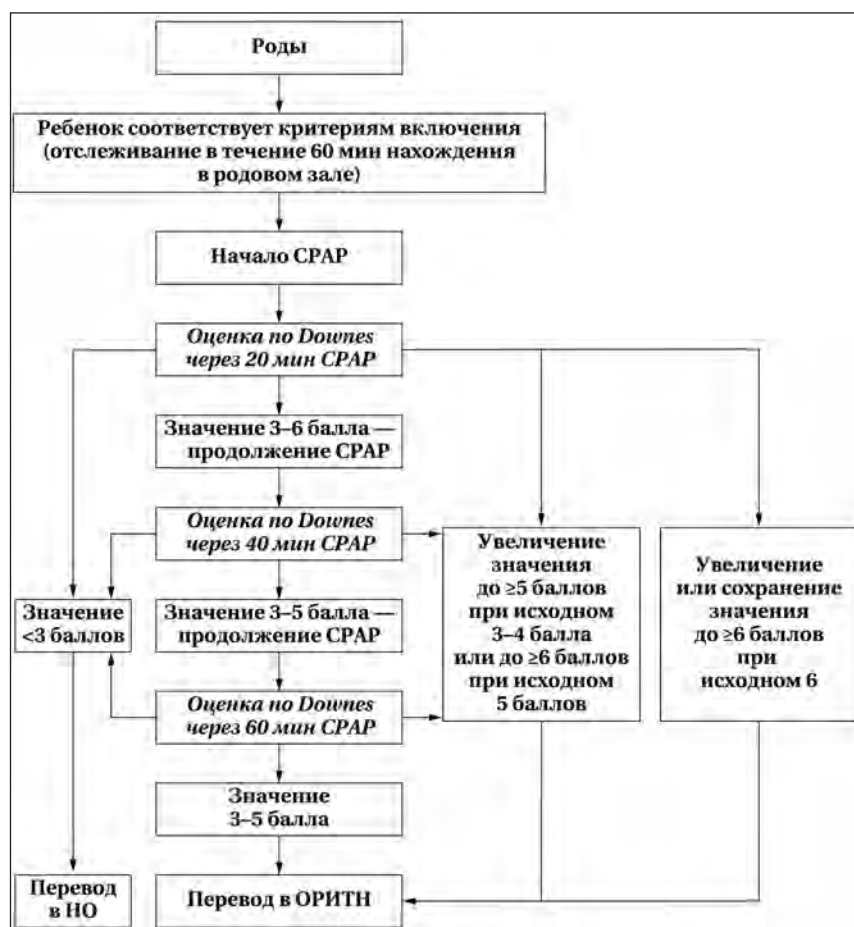


Рис. 2. Маршрутизация новорожденных в процессе CPAP-терапии в родовом зале по протоколу (группа исследования).

Примечание. CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; НО — неонатальное отделение.

Методы статистического анализа данных.

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Статистика v.27 (разработчик — IBM Corporation) и BioStat (разработчик — AnalystSoft Inc.). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка (при числе ограничивающих величин менее 50) или Колмогорова–Смирнова (при числе ограничивающих величин более 50). Совокупность ненормально распределенных цифровых показателей описывали с помощью показателей медианы (Me) и нижних и верхних квартилей (QL ; QU). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных результатов и процентных долей. Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовали U -критерий Манна–Уитни, качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона. В случае, когда частота встречаемости признака составляла меньше 10, использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. В случае описания

цифровых показателей, имеющих нормальное распределение, измеряли средние арифметические величины (M), стандартные отклонения (SD) и значения t -критериев Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, использовали двусторонний p -уровень значимости.

Результаты и обсуждение

При анализе общих характеристик новорожденных выявили, что ГВ и оценка в баллах по шкале Апгар на 1-й мин и 5-й мин были сопоставимы в группах С и И (табл. 2). Мальчиков в группе С было статистически значимо меньше, пациенты данной группы отличались меньшей массой тела при рождении.

Сравниваемые подгруппы пациентов с ТГН, РДС и ВИ не имели статистически значимых различий по массе тела при рождении, полу, ГВ, оценке по шкале Апгар в баллах на 1-й и 5-й мин ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ частоты церебрального повреждения показал, что в целом диагноз ЦИ значительно чаще устанавливали детям в группе С, однако отсутствовала статистически значимая разница частоты регистрации ЦИ легкой и средней степени и ЦИ тяжелой степени. Частота диагностики ВЖК статистически значимо не различалась в группах, в том числе ВЖК 1–2 и ВЖК 3–4 степени — 1 случай регистрировали в группе С и ни одного случая в группе И (табл. 3).

Сравнительный анализ респираторной терапии (табл. 4) в группах пациентов показал, что в группе С СРАР-терапия в родовом зале была статистически более продолжительной, что соответствовало введенному протоколу. Сурфактант вводили сопоставимому числу пациентов в группах. Частота проведения биназального СРАР (BinСРАР) в ОРИТН и ее продол-

Таблица 2. Характеристика пациентов в группах, Me (QL; QU), абс. (%).

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Группа С, $n=256$	Группа И, $n=169$	
Гестационный возраст, нед.	35 (34; 36) M 34,792 SD ($\pm 0,826$)	35 (34; 36) M 34,9 SD ($\pm 0,803$)	0,063 t -тест (0,058)
Мужской пол	116 (45,3)	97 (57,4)	0,015*
Масса тела при рождении, г	2310 (2035; 2640)	2480 (2140; 2780)	0,019*
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

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы.

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты церебрального повреждения у пациентов, абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		p
	Группа С, $n=256$	Группа И, $n=169$	
ЦИ всего	164 (64,1)	90 (53,2)	0,022*
ЦИ легкой и средней степени тяжести	157 (95,7)	89 (98,8)	0,169
ЦИ тяжелой степени тяжести	7 (4,3)	1 (1,2)	
ВЖК всего	60 (23,4)	33 (19,5)	0,340
ВЖК 1–2 степени	59 (98,3)	33 (100,0)	0,456
ВЖК 3–4 степени	1 (1,7)	0 (0)	

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы. Для табл. 3, 5, 6, 8: ЦИ — церебральная ишемия; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

Таблица 4. Показатели респираторной терапии и особенностей госпитализации в группах пациентов, Me (QL; QU), абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		p
	Группа С, $n=256$	Группа И, $n=169$	
Продолжительность СРАР в родовом зале, мин	15 (10; 15)	40 (20; 40)	<0,001*
Введение сурфактанта	40 (15,6)	21 (12,4)	0,357
BinСРАР в ОРИТН	177 (69,1)	120 (71,0)	0,682
Продолжительность BinСРАР, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,222
ИВЛ в ОРИТН	40 (15,6)	24 (14,2)	0,688
Продолжительность ИВЛ, сут	3 (1; 5)	2 (1; 3)	0,013*
Госпитализировано в ОРИТН	180 (70,3)	120 (71,0)	0,878
Продолжительность госпитализации в ОРИТН, сут	1 (1; 3)	1 (1; 2)	0,217
Госпитализировано в ОПН	242 (94,5)	154 (91,1)	0,173
Продолжительность госпитализации в ОПН, сут	12 (10; 18)	11 (9; 14)	0,001*
Общая продолжительность госпитализации, сут	16 (12; 21)	14 (11; 18)	0,001*
Пневмоторакс в первые 24 ч	1 (0,3)	2 (1,1)	0,339
Умерли	2 (0,7)	0 (0,0)	0,250

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы. Для табл. 4, 5, 6, 8: СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях; BinСРАР — биназальный СРАР; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

жительность не отличались в группах. ИВЛ в ОРИТН проводили сопоставимому числу пациентов в обеих группах, однако она была статистически значимо более продолжительной в группе С. Частота госпитализации в ОПН и ОРИТН, а также продолжительность госпитализации в ОРИТН не различалась в группах, но продолжительность госпитализации в ОПН и общая продолжительность госпитализации в группе И были статистически значимо ниже. В группе С зарегистрировали 1 случай пневмоторакса, против двух случаев в группе И. По одному случаю пневмоторакса в первые 24 ч жизни отметили в обеих подгруппах, а также — 2 случая летального исхода в подгруппе С.

Анализ подгрупп пациентов с ТТН. Анализ частоты церебрального повреждения показал, что диагноз ЦИ легкой и средней степени тяжести чаще устанавливали в подгруппе С_{ТТН}, а статистически значимой разницы частоты регистрации ВЖК 1 и 2 степени в подгруппах сравнения не выявили. ЦИ тяжелой степени, а также ВЖК 3–4 степени в подгруппах не отмечали (табл. 5).

СРАР терапия в родовом зале была статистически более продолжительной в подгруппе ИТТН. Не выявили статистически значимых различий в подгруппах по частоте применения BinСРАР в ОРИТН и ее продолжительности, а также по частоте и продолжительности ИВЛ (табл. 6).

Отсутствовала статистически значимая разница между подгруппами по частоте госпитализации в ОРИТН, в ОПН и продолжительности госпитализации в ОРИТН. Продолжительность госпитализации в ОПН и общая продолжительность госпитализации в перинатальном центре статистически значимо ниже была в подгруппе ИТТН.

Стоит отметить, что в ГВ 34⁰–34⁶ нед. выявили только 1 ребенка с ТТН в подгруппе ИТТН, детей с ТТН и СРАР в родовом зале в данном ГВ в подгруппе СТТН не было.

Анализ подгрупп пациентов с РДС. Анализ частоты регистрации церебральных повреждений не выявил различий по частоте ЦИ в целом, в том числе ЦИ легкой и средней и тяжелой степени тяжести в подгруппах. Значимых различий в частоте регистрации ВЖК 1–2 степени также не выявили. Кровоизлияний 3–4 степени в подгруппах не регистрировали (табл. 6).

Сравнительный анализ особенностей респираторной терапии показал, что продолжительность СРАР в родовом зале в подгруппе С_{РДС} была значимо меньше, частота использования BinСРАР в ОРИТН — ниже в подгруппе С_{РДС} с одинаковой медианой продолжительности 1 сут, а частота ИВЛ и ее продолжительность была сопоставима в подгруппах.

В родовом зале интубировали трахею только 1 ребенка, относящегося к подгруппе С_{РДС}. Сурфактант ввели четверти пациентов в обеих подгруппах. Анализ методов и кратности введения сурфактанта, не показал статистически значимых различий. Частота госпитализации в ОРИТН оказалась выше в подгруппе ИРДС, с одинаковой медианой продолжительности госпитализации в реанимации 1 сут. 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) сут в подгруппе С_{РДС} и 20 (16; 25) сут в подгруппе ИРДС, без статистически значимой разницы. В ГВ 34⁰–34⁶ нед. зарегистрировали 82 (97,6%) детей подгруппы С_{РДС} и всех 39 (100%) детей подгруппы ИРДС.

Таблица 5. Сравнение частоты церебрального повреждения, характеристик респираторной терапии и особенностей госпитализации пациентов подгрупп ТТН, Ме (Q_L; Q_U), абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		p
	С _{ТТН} , n=100	И _{ТТН} , n=89	
ЦИ всего	61 (61,0)	34 (38,2)	0,002*
ЦИ легкой и средней степени тяжести	61 (100)	34 (100)	
ЦИ тяжелой степени тяжести	0 (0)	0 (0)	
ВЖК всего	18 (18,0)	15 (16,9)	0,836
ВЖК 1–2 степени	18 (100)	15 (100)	
ВЖК 3–4 степени	0 (0)	0 (0)	
Продолжительность СРАР в родовом зале, мин	15 (15; 20)	40 (20; 40)	<0,001*
BinСРАР в ОРИТН, n	57 (57,0)	47 (52,8)	0,563
Продолжительность BinСРАР, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,976
ИВЛ в ОРИТН, n	1 (1,0)	2 (2,2)	0,493
Продолжительность ИВЛ, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,0
Госпитализировано в ОРИТН, n	58 (58,0)	47 (52,8)	0,473
Продолжительность госпитализации в ОРИТН, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,725
Госпитализировано в ОПН, n	91 (91,0)	75 (84,3)	0,158
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*

Примечание. * — различия статистически значимы при сравнении подгрупп. Для табл. 5, 6, 8: ОПН — отделение патологии новорожденных.

Таблица 6. Сравнение частоты церебрального повреждения, характеристик респираторной терапии и особенностей госпитализации пациентов подгрупп РДС, *Me (QL; QU)*, абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		<i>p</i>
	С _{РДС} , <i>n</i> =8	И _{РДС} , <i>n</i> =39	
ЦИ всего	57 (67,9)	28 (71,8)	0,660
ЦИ легкой и средней степени тяжести	54 (94,7)	7 (96,4)	0,843 [#]
ЦИ тяжелой степени тяжести	3 (5,3)	1 (3,6)	
ВЖК всего	24 (28,6)	8 (20,5)	0,343
ВЖК 1–2 степени	24 (100)	8 (100)	
ВЖК 3–4 степени	0 (0)	0 (0)	
Продолжительность СРАР в родовом зале, мин	15 (12,5; 15)	20 (20; 40)	<0,001*
Интубация в родовом зале	1 (1,2)	0	0,494
Введен сурфактант	21 (25,0)	10 (25,6)	0,939
Сурфактант методом INSURE	20 (23,8)	10 (25,6)	0,826
Сурфактант в ЭТТ	1 (1,2)	0	0,494
Сурфактант 1 раз	20 (23,8)	9 (23,1)	0,929
Сурфактант 2 раза	1 (1,2)	1 (2,6)	0,575
BinCPAP в ОРИТН, <i>n</i>	68 (81,0)	39 (100)	0,003*
Продолжительность BinCPAP, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,302
ИВЛ в ОРИТН, <i>n</i>	2 (2,4)	2 (5,1)	0,424
Продолжительность ИВЛ, сут	2 (1; 3)	1 (1; 1)	0,617
Госпитализировано в ОРИТН, <i>n</i>	69 (82,1)	39 (100)	0,005*
Продолжительность госпитализации в ОРИТН, сут	1 (1; 1)	1 (1; 1)	0,171
Госпитализировано в ОПН, <i>n</i>	84 (100)	39 (100)	1,0
Продолжительность госпитализации в ОПН, сут	15 (12; 22)	16 (12; 23)	0,662
Общая продолжительность госпитализации, сут	19 (14,5; 25)	20 (16; 25)	0,342

Примечание. [#] — критерий χ^2 с поправкой Йейтса. * — различия статистически значимы при сравнении подгрупп. Для табл. 6, 8: INSURE — метод введения сурфактанта с последовательностью действий — интубация трахеи, сурфактант, экстубация трахеи; ЭТТ — эндотрахеальная трубка.

Таблица 7. Сравнительная характеристика структуры диагнозов у пациентов подгрупп ВИ, *Me (QL; QU)*, абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		<i>p</i>
	С _{ВИ} , <i>n</i> =54	И _{ВИ} , <i>n</i> =37	
Врожденная пневмония	23 (42,5)	17 (45,9)	0,752
Ранний неонатальный сепсис	17 (31,4)	9 (24,3)	0,458
Инфекция специфичная для перинатального периода	14 (25,9)	11 (29,7)	0,690

Таблица 8. Сравнение частоты церебрального повреждения, респираторной терапии и особенностей госпитализации пациентов подгрупп ВИ, *Me (QL; QU)*, абс. (%).

Показатель	Значение показателя в группах		<i>p</i>
	С _{ВИ} , <i>n</i> =54	И _{ВИ} , <i>n</i> =37	
ЦИ (<i>n</i>) из них:	34 (62,9)	26 (70,2)	0,471
ЦИ легкой и средней степени тяжести, <i>n</i>	30 (88,2)	26 (100)	0,198
ЦИ тяжелой степени тяжести, <i>n</i>	4 (11,8)	0 (0)	
ВЖК (<i>n</i>) из них:	14 (25,9)	9 (24,3)	0,863
ВЖК 1–2 степени, <i>n</i>	13 (92,8)	9 (100)	0,820
ВЖК 3–4 степени, <i>n</i>	1 (7,2)	0 (0)	
Продолжительность СРАР в родовом зале, мин	15 (10; 15)	40 (20; 40)	<0,001*
Введен сурфактант, <i>n</i>	19 (35,1)	11 (29,7)	0,587
BinCPAP в ОРИТН, <i>n</i>	52 (96,2)	34 (91,8)	0,366
Продолжительность BinCPAP, сут	2 (1; 3)	1 (1; 2)	0,064
ИВЛ в ОРИТН, <i>n</i>	37 (68,5)	20 (54,0)	0,162
Продолжительность ИВЛ, сут	3 (2; 5)	2 (1; 3)	0,032*
Госпитализировано в ОРИТН, <i>n</i>	53 (98,1)	34 (91,8)	0,153
Продолжительность госпитализации в ОРИТН, сут	5 (3; 7)	3 (2; 6)	0,024*
Госпитализировано в ОПН, <i>n</i>	49 (90,7)	36 (97,2)	0,216
Продолжительность госпитализации в ОПН, сут	14 (10; 18)	11 (9; 14,5)	0,075
Летальный исход, <i>n</i>	2 (3,7)	0	0,241
Общая продолжительность госпитализации, сут	19,5 (16; 23)	16 (13; 19)	0,037*

Примечание. * — различия статистически значимы при сравнении подгрупп.

Анализ подгрупп пациентов с ВИ. Статистически значимых различий в подгруппах по частоте регистрации диагнозов врожденная пневмония, ранний неонатальный сепсис и ИСПП не выявили (табл. 7).

Частота ЦИ была сопоставима в подгруппах, в том числе ЦИ легкой и средней и тяжелой

степени. У четверти пациентов в обеих подгруппах регистрировали ВЖК, в том числе ВЖК 1–2 степени. Отметим лишь 1 случай ВЖК 3–4 степени в подгруппе СВИ (табл. 8).

Продолжительность использования СРАР в подгруппе СВИ была статистически значимо меньше, частота использования BinCPAP в

ОРИТН и ее продолжительность не различались. Сурфактант ввели сопоставимому числу пациентов в обеих подгруппах. Частота пациентов, получавших ИВЛ не различалась, а продолжительность ИВЛ оказалась статистически более длительной в подгруппе $C_{\text{ВИ}}$ (табл. 8). Частота госпитализации в ОРИТН не различалась между подгруппами, однако продолжительность лечения детей в реанимации была продолжительней в подгруппе $C_{\text{ВИ}}$. Сопоставимое число пациентов в подгруппах госпитализировали в ОПН, с большей продолжительностью госпитализации в группе подгруппе $C_{\text{ВИ}}$, но без статистической значимой разницы.

Два летальных исхода регистрировали в подгруппе $C_{\text{ВИ}}$ ($p=0,241$). В той же подгруппе госпитализация была статистически значимо продолжительней.

Нежелательные явления. Пневмоторакс в первые 24 ч регистрировали 1 раз в группе С и 2 раза в группе И ($p=0,339$), все 3-е пациентов имели инфекционный диагноз. Повреждений носовых ходов в исследуемых группах не зафиксировали.

Обсуждение

ЦИ реже устанавливали у пациентов группы И по сравнению с группой С — 53,2 против 64,1% ($p=0,022$), соответственно. Однако статистически значимую разницу ЦИ обнаружили лишь у пациентов с ТТН — 38,2 против 61,0% ($p=0,002$). После введения стандартизированного протокола СРАР-терапии в рутинную работу перинатального центра, частота проведения СРАР в родовом зале в данной когорте детей статистически значимо снизилась ($p=0,018$). В группе недоношенных пациентов с проведенной СРАР-терапией по протоколу отметили положительные результаты относительно тяжести и продолжительности заболеваний, ставших причиной ДН, а именно: снижение частоты регистрации ЦИ и общей продолжительности госпитализации с 16 до 14 сут ($p=0,049$).

Лечение пациентов с ТТН по протоколу СРАР терапии оказало значительное влияние на их клиническое состояние: уменьшение в среднем на 1 сут продолжительности ИВЛ ($p=0,013$), снижение частоты регистрации ЦИ с 64,1 до 53,2% ($p=0,022$), продолжительности госпитализации в ОПН на с 12 до 11 сут ($p=0,001$) и общей продолжительности госпитализации с 16 до 14 сут ($p=0,001$).

В группе пациентов с РДС протокол СРАР не показал свою эффективность, однако сопровождался увеличением частоты госпитализации в ОРИТН с 82,1 до 100% пациентов ($p=0,005$).

У пациентов с ВИ применение протокола привело к снижению тяжести и продолжитель-

ности заболевания: уменьшению продолжительности ИВЛ с 3 до 2 сут ($p=0,032$), уменьшению продолжительности госпитализации в ОРИТН с 5 до 3 сут ($p=0,024$) и общей продолжительности госпитализации с 19,5 до 16 сут ($p=0,037$).

Анализ нозологий и ГВ детей показал, что в ГВ 34⁰–34⁶ нед. регистрировали 121 (98,3%) ребенка из 123 с РДС в группах контроля и исследования, и только 1 (0,5%) ребенка с ТТН из 189 пациентов групп контроля и исследования. Пациенты же с ВИ встречались во всех сроках гестации, однако число их было значимо меньше в сравнении с пациентами с ТТН и РДС. Как показало одно крупное отечественное многоцентровое исследование, в респираторной поддержке нуждались от 80 до 100% детей в ГВ 34⁰–36⁶, госпитализированных в ОРИТН, а ведущей причиной ДН в представленном исследовании являлся РДС [21]. Характеристика когорты пациентов показала, что медиана ГВ была 34,0 (34,0; 35,0) нед., что соотносится с полученными нами результатами.

Учитывая доказанную эффективность протокола СРАР-терапии у пациентов с ТТН и, напротив, отсутствие положительного эффекта у пациентов с РДС, мы приняли решение изменить протокольные показания для проведения СРАР-терапии, а именно увеличить минимальный ГВ до 35⁰ нед.

Сопоставление групп сравнения и исследования позволило выявить основные причины ДН в родовом зале у поздних недоношенных в ГВ 35⁰–36⁶ ($n=247$):

- ТТН ($n=188$; 76,1%);
- ВИ ($n=57$; 23,1%);
- РДС ($n=2$; 0,8%);

По данным предыдущих исследований частота ТТН увеличивается при уменьшении ГВ при рождении: у доношенных новорожденных 0,2–0,6% [22, 23], 5% — среди новорожденных в ГВ 35–36 нед. и до 10% — в возрасте 33–34 нед. гестации [24–26]. Внутриматочная инфекция с инфицированием плода является наиболее доказанным фактором преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [27, 28], а мертворождения в результате врожденных инфекций даже в странах с высоким социально-экономическим уровнем может достигать до 10–25% [29–31]. Понятие ранней неонатальной инфекции обычно определяется проявлением симптомов в первые 72 ч жизни [32]. На этапе родового зала, в момент развития первичных дыхательных нарушений, дифференциальная диагностика ТТН и ВИ затруднительна. Клиническая картина ДН у новорожденных не специфична, а оба заболевания не имеют выраженных отличительных симптомов. Лабораторная диагностика ВИ в родовом

зале ограничена в связи с отсутствием, в большинстве случаев, в первые часы жизни, изменений ОАК и маркеров воспаления (СРБ и ПКТ), а рентгенологическое исследование трудоемко. Эти нозологии не имеют выраженных характерных особенностей [6, 7, 32]. Необходимость оказания немедленной помощи ребенку привела нас к проведению ряда исследований по разработке и оценке эффективности стандартизированного протокола респираторной терапии, независимо от первичной патологии, основываясь лишь на оценке ОДН. Учитывая вышеизложенные данные, разработанный протокол СРАР-терапии можно рассматривать как универсальный метод терапии ОДН на этапе родового зала у доношенных и недоношенных детей с 35⁰ нед. гестации, при соответствии критериям протокола.

Церебральная ишемия в результате дыхательных нарушений и гипоксемии описана относительно РДС и инфекции [33], однако исследований, позволяющих говорить о связи церебрального повреждения и ТТН у поздних недоношенных не обнаружили.

Проведенные нами ранее исследования ТТН у доношенных новорожденных показали ассоциацию данного заболевания с функциональными и биохимическими изменениями в головном мозге, характеризующимися низким уровнем церебральной оксигенации после рождения и замедленным ее нарастанием [34], а также более низким содержанием фактора роста нервов бета (NGF-b) через 6–12 ч после рождения в сравнении со здоровыми доношенными детьми [35]. Более того, применение стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале у доношенных новорожденных с ТТН позволило снизить частоту ЦИ (с 85,5 до 29,1%, $p < 0,001$), частоту госпитализации детей

в ОРИТН (с 70,3 до 18,2%, $p < 0,001$) и общую продолжительность госпитализации (с 10 (7; 12) до 3 (2; 7) сут, $p < 0,001$) [16]. С другой стороны, применение этого же протокола СРАР у доношенных пациентов с инфекцией не повлияло на частоту описанных исходов, но и не ухудшило их состояния [19].

Принимая во внимание, то, что ТТН наиболее частая причина ОДН в родовом зале у новорожденных старше 35⁰ нед. гестации, а в совокупности ТТН и ВИ являются причиной ОДН в 95–99% случаях, с научной и практической точки зрения оправданной видится целесообразность применения протокола СРАР у поздних недоношенных новорожденных старше 35⁰ нед. гестации, с ОДН любого генеза, как стандартизированного метода, позволяющего значительно снизить тяжесть проявлений этих заболеваний и продолжительность лечения.

Ограничения исследования.

1. Одноцентровый, ретроспективный характер исследования.

2. Статистически значимые различия исходных характеристик групп сравнения и исследования по полу и массе тела при рождении, что может иметь конфаундинг-эффект.

Закключение

Разработанный стандартизированный протокол СРАР-терапии в родовом зале показал свою высокую эффективность и безопасность и с практической точки зрения может быть рекомендован в качестве базового метода терапии в родовом зале у поздних недоношенных новорожденных. Максимальная эффективность протокола достигнута у пациентов с ТТН, которое является преобладающей причиной ДН в данной когорте пациентов.

Литература

- Hooper S. B., Te Pas A. B., Kitchen M. J. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101 (3): F266–271. DOI 10.1136/archdischild-2013-305704. PMID: 26542877.
- Brown M. J., Olver R. E., Ramsden C. A., Strang L. B., Walters D. V. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol.* 1983; 344: 137–152. DOI 10.1113/jphysiol.1983.sp014929. PMID: 6655575.
- Umrán R. M. R., Khalil R. M. Association between low cord serum cortisol level and transient tachypnea of the newborn in late preterm and term neonates delivered by elective cesarean section. *Am J Perinatol.* 2022; 39 (11): 1254–1260. DOI: 10.1055/s-0040-1722603. PMID: 33454947.
- Mahoney A. D., Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants *Clin Perinatol.* 2013; 40 (4): 665–678. DOI 10.1016/j.clp.2013.07.004. PMID: 24182954.
- Овсянников Д. Ю., Бойцова Е. В., Жесткова М. А., Кришеминская И. В., Аиерова И. К., Украинцев С. Е., Межинский С. С. Неонатальная пульмонология: Монография. (ред. Овсянников Д. Ю.). М.: Севен-Принт; 2022: 168. Ovsyannikov D. Yu., Boitsova E. V., Zhestkova M. A., Krsheminskaya I. V., Asherova I. K., Ukraintev S. E., Mezshinsky S. S. Neonatal pulmonology: Monograph. (ed. Ovsyannikov D. Yu.). M.: Seven-Print; 2022: 168. (in Russ.). ISBN 978-5-91556-757-2. EDN NGFFJV.
- Шестак Е. В., Ковтун О. П., Ксенофонтова О. Л. Транзиторное тахипноэ у новорожденных: монография; ред. Ковтун О. П. д-р мед. наук, проф., акад. РАН; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. Екатеринбург: УГМУ; 2023: 144. Shestak E. V., Kovtun O. P., Ksenofontova O. L. Transient tachypnea in newborns: monograph; ed. Kovtun O. P. Doctor of Medical Sciences, Professor, acad. RAS; Ministry of Health of the Russian Federation, Ural State Medical University Yekaterinburg: USMU; 2023: 144. (in Russ.). ISBN 978-5-00168-047-5.
- Овсянников Д. Ю., Володин Н. Н. Заболевания легких новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2022; 101 (3): 170–177. Ovsyannikov D. Yu., Volodin N. N. Lung diseases in newborns: diagnostic difficulties, diagnostic criteria and consequences. *Pediatrics. G.N Speransky J. = Peditria. Zhournal im. G. N. Speranskogo.* 2022; 101 (3): 170–177. (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177.
- Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Балашова Е. Н., Дегтярев Д. Н., Зубков В. В., Иванов Д. О., Ионов О. В., с соавт. Врожденная пневмония: клинические рекомендации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 133–148. Antonov A. G., Baibarina E. N., Balashova E. N., Degtyarev D. N., Zubkov V. V., Ivanov D. O., Ionov O. V., et al. Congenital pneumonia: clinical recommendations. *Neonatology: News, Opinions, Training = Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2017; 4: 133–148. (in Russ.). DOI 10.24411/2308-2402-2017-00049.
- Шестак Е. В. Кистозно-аденоматозная мальформация легкого II типа у новорожденного, проблемы ранней диагностики. *Уральский медицинский журнал.* 2022; 21 (1): 77–84. Shestak E. V.

- Cystic adenomatous lung malformation of type II in the newborn, problems of early diagnosis. *Ural Medical Journal = Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2022; 21 (1): 77–84. (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-77-84.
10. *Перепелица С. А.* Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 35–44. *Perpelitsa S. A.* Acute respiratory distress syndrome in preterm newborns (morphological study). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (1): 35–44. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-35-44.
 11. *Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б.* Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 37–49. *Golomidov A. V., Grigoriev E. V., Moses V. G., Moses K. B.* Pathogenesis, prognosis and outcomes of multiple organ failure in newborns (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (6): 37–49. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-37-49.
 12. *Osman A. M., El-Farrash R. A., Mohammed E. H.* Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32 (4): 597–603. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387531. PMID: 28965435.
 13. *Gizzi C., Klifa R., Pattumelli M. G., Massenzi L., Taveira M., Shankar-Aguilera S., De Luca D.* Continuous positive airway pressure and the burden of care for transient tachypnea of the neonate: retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2015; 32 (10): 939–943. DOI: 10.1055/s-0034-1543988. PMID: 25811328.
 14. *Migliori C., Motta M., Angeli A., Chirico G.* Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40 (5): 426–430. DOI: 10.1002/ppul.20276. PMID: 16155882.
 15. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2020 г. № 15–4/И/2–2570 под редакцией профессора Е. Н. Байбаринной; 2020: 55. Resuscitation and stabilization of newborns in the delivery room: Methodical instructions of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 4, 2020 No. 15-4/I/2-2570 edited by Professor E. N. Baibarina; 2020: 55. (in Russ.). URL: <http://niomm.ru/attachments/article/370/Реанимация%20и%20стабилизация%20состояния%20новорожденных%20детей%20в%20родильном%20зале%202020.pdf>.
 16. Неонатология: национальное руководство: краткое издание. ред. Володин Н. Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 896. Neonatology: National guidelines: short edition. ed. Volodin N. N. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 896. (in Russ.). ISBN 978–5–9704–4877–9.
 17. *Шестак Е. В., Ковтун О. П., Ксенофонтова О. Л., Додров Д. С., Калякова Н. В.* Респираторные стратегии, влияющие на тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных. *Врач*. 2022; (1): 56–60. *Shestak E. V., Kovtun O. P., Ksenofontova O. L., Dodrov D. S., Kalyakova N. V.* Respiratory strategies affecting the severity of transient tachypnea in newborns. *Doctor = Vrach*. 2022; (1): 56–60. (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-01-09.
 18. *Шестак Е. В., Ковтун О. П., Ксенофонтова О. Л., Додров Д. С.* Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии доношенных новорожденных в родильном зале при транзиторном тахипноэ: клиническое исследование с историческим контролем. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21 (4): 320–330. *Shestak E. V., Kovtun O. P., Ksenofontova O. L., Dodrov D. S.* Efficacy and safety of a standardized protocol of CPAP therapy for full-term newborns in delivery room at transient tachypnea: clinical trial with historical control. *Issues of Modern Pediatrics = Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2022; 21 (4): 320–330. (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v21i4.2445.
 19. *Шестак Е. В., Ковтун О. П.* Стандартизированный подход к СРАР-терапии в родильном зале у доношенных детей с врожденной инфекцией: наблюдательное исследование. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 4 (3): 85–93. *Shestak E. V., Kovtun O. P.* Standardized approach to CPAP therapy in the delivery room in full-term infants with congenital infection: observational research. *Russian Pediatric Journal/ Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*. 2023; 4 (3): 85–93. (in Russ.). DOI: 10.15690/rpj.v4i3.2618.
 20. *Шестак Е. В., Ковтун О. П.* Прогнозирование тяжести течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорожденных в родильном зале. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25 (2): 91–95. *Shestak E. V., Kovtun O. P.* Predicting the severity of the course of transient tachypnea in full-term newborns in the delivery room. *Russian Pediatric Journal/ Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*. 2022; 25 (2): 91–95. (in Russ.). DOI: 10.46563/1560-9561-2022-25-2-91-95.
 21. *Мостовой А. В., Карпова А. Л., Володин Н. Н., Петрова А. С., Милева О. И., Захарова Н. И., Дмитриев А. В., с соавт.* Оценка клинической практики проведения респираторной терапии и ее исходов у недоношенных новорожденных гестационного возраста 34–36 недель с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (4): 67–72. *Mostovoy A. V., Karpova A. L., Volodin N. N., Petrova A. S., Mileva O. I., Zakharova N. I., Dmitriev A. V., et al.* Evaluation of the clinical practice of respiratory therapy and outcomes in late preterm (34–36 weeks) with respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (4): 67–72. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202104167.
 22. *Kumar A., Bha B. V.* Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr*. 1996; 63 (1): 93–98. DOI: 10.1007/BF02823875. PMID: 10829971.
 23. *Ryan C. A., Hughes P.* Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102 (10): 843–844. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10861.x. PMID: 7547751.
 24. *Kasap B., Duman N., Ozer E., Tatli M., Kumral A., Ozkan H.* Transient tachypnea of the newborn: predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatr Intl*. 2008; 50 (1): 81–84. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02535.x. PMID: 18279211.
 25. *Jain L.* Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol*. 2008; 25 (2): 75–78. DOI: 10.1055/s-2007-1022471. PMID: 18214813.
 26. *Raju T. N. K., Higgins R. D., Stark A. R., Leveno K. J.* 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. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 1207–1214. DOI: 10.1542/peds.2006-0018. PMID: 16951017.
 27. *Gomez-Lopez N., Galaz J., Miller D., Farias-Jofre M., Liu Z., Arenas-Hernandez M., Garcia-Flores V., et al.* The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022; 164 (2): R11–R45. DOI: 10.1530/REP-22-0046. PMID: 35559791.
 28. *Jiang M., Mishu M. M., Lu D., Yin X.* A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57 (6): 814–818. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.008. PMID: 30545533.
 29. *Gibbs R. S.* The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol*. 2002; 26 (1): 75–78. DOI: 10.1053/sper.2002.29839. PMID: 11876570.
 30. *Rawlinson W. D., Hall B., Jones C. A., Jeffery H. E., Arbuckle S. M., Graf N., Howard J., et al.* Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology*. 2008; 40 (2): 149–160. DOI: 10.1080/00313020701813792. PMID: 18203037.
 31. *Goldenberg R. L., Thompson C.* The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189 (3): 861–873. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00470-8. PMID: 14526331.
 32. *Puopolo K. M., Benitz W. E., Zaozitis T. E.* Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): e20182894. DOI: 10.1542/peds.2018-2894. PMID: 30455342.
 33. *Greco P., Nencini G., Piva L., Scioscia M., Volta C. A., Spadaro S., Neri M., et al.* Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Bel*. 2020; 120 (2): 277–288. DOI: 10.1007/s13760-020-01308-3. PMID: 32112349.
 34. *Шестак Е. В., Ковтун О. П., Ксенофонтова О. Л.* Оценка церебральной оксигенации при развитии транзиторного тахипноэ у новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2023; 102 (1): 27–35. *Shestak E. V., Kovtun O. P., Ksenofontova O. L.* Assessment of cerebral oxygenation in the development of transient tachypnea in newborns. *Pediatrics. G. N. Speransky J. = Pediatria. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2023; 102 (1): 27–35. (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-27-35.
 35. *Шестак Е. В., Ковтун О. П., Базарный В. В., Полушина Л. Г., Максимова А. Ю.* Диагностическая оценка уровня нейротрофических факторов VEGF, BDNF, β -NGF у новорожденных с транзиторным тахипноэ и церебральной ишемией в сравнении со здоровыми детьми. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2024; 103 (1): 49–57. *Shestak E. V., Kovtun O. P., Bazarny V. V., Polushina L. G., Maksimova A. Yu.* Assessment of the level of neurotrophic factors VEGF, BDNF, β -NGF in newborns with transient tachypnea and cerebral ischemia in comparison with healthy children. *Pediatrics. G. N. Speransky J. = Pediatria. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2024; 103 (1): 49–57. (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-49-57.

Поступила 11.08.2023
Принята 10.09.2024