

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ–ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТЕМИРОВА ДЖАМИЛЯ АЛИБУЛАТОВНА

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА РЕСПИРАТОРНОГО
ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.21. Педиатрия

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ, д.м.н.,

профессор Ю.С. Александрович;

заслуженный врач РФ, д.м.н.,

профессор Д.О. Иванов

Санкт–Петербург

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)	12
1.1. Дефиниции респираторного дистресса	12
1.2. Ключевые элементы патогенеза респираторного дистресса у новорожденных	15
1.3. Эпидемиология респираторного дистресса у новорожденных	18
1.4. Факторы риска развития респираторного дистресса в неонатальном периоде	22
1.5. Интенсивная терапия респираторного дистресса у новорожденных	33
Резюме	
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.2. Характеристика пациентов, включённых в исследование	36
2.3. Методы исследования	38
2.4. Методы интенсивной терапии	39
2.5. Статистическая обработка данных	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1. Структура респираторного дистресса у новорожденных, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии	42
3.2. Особенности течения и интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных в зависимости от этиологии	46
3.3. Особенности течения и интенсивной терапии респираторного дистресса у новорождённых в зависимости от срока гестации	54
3.4. Предикторы неблагоприятного течения респираторного дистресса у новорожденных	59
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83

ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее частой причиной, требующей госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, является дыхательная недостаточность или респираторный дистресс (РД) (Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumra V. et al., 2023). По данным Fiawoo M. et al. (2024) внутрибольничная летальность при респираторном дистрессе новорожденных превышает 20%.

С 2012 по 2022 г. опубликовано 71 исследование, в которых частота дыхательной недостаточности у новорожденных находится в диапазоне от 0,9 до 84,8% и зависит от срока гестации (Tochie J.N. et al., 2024). Уменьшение распространенности дыхательной недостаточности с увеличением срока гестации обусловлено морфологическими и функциональными особенностями недоношенных новорожденных (Tochie J.N. et al., 2016), хотя связь между гестационным возрастом и возникновением РД, а также его исходами до настоящего времени изучена не в полной мере (Jiang H. et al., 2025). Выделяют шесть причин, наиболее часто ассоциирующихся с развитием РД, к которым относятся: респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), сепсис, внутриамниотическая инфекция, синдром аспирации мекония (САМ), транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), неонатальная пневмония и асфиксия (Иванов Д.О. и соавт., 2024; Al Ajeli M.H. et al., 2019; Yadav S. et al., 2023; Lee B. et al., 2020; Mishra K.N. et al., 2020).

Новорожденные с РД часто нуждаются в длительной интенсивной респираторной поддержке, что удлиняет время их пребывания как в ОРИТ, так и в стационаре в целом, и сопряжено с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями (Кирилочев О.К., 2020; Cahen-Peretz A. et al., 2022; Crump C. et al., 2023; Hirata K. et al., 2024).

Вероятность развития РД у новорожденных существенно возрастает при наличии таких факторов риска, как недоношенность, окрашивание

околоплодных вод меконием, кесарево сечение, гестационный диабет, хориоамнионит у матери, низкие оценки по шкале Апгар (Иванов Д.О. и соавт., 2024; Павловская Е.Ю., 2024; Enyew E.F. et al., 2022; Wondie W.T. et al., 2023). Однако крайне сложно до рождения предсказать, у каких новорожденных проявятся симптомы РД. Независимо от причины, если быстро не распознать и не начать лечение, респираторный дистресс может перерасти в дыхательную недостаточность, что повлечет за собой развитие полиорганной дисфункции и смерть. Поэтому крайне важно первоочередное внимание уделять выявлению факторов риска и предикторов неблагоприятного течения и исхода РД у новорожденных.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении респираторного дистресса новорождённых за счёт оптимизации маршрутизации беременных из групп высокого риска, использования различных вариантов неинвазивной и инвазивной респираторной поддержки, заместительной терапии сурфактантом, использования многокомпонентного мониторинга (Хиенас В. и соавт., 2017; Ковтун О.П. и соавт., 2022; Федотова О.И. и соавт., 2024; Володин Н.Н. 2024; Atasay B. et al., 2016; Boyle E.M., Roehr C.C. 2022).

Продемонстрирована высокая прогностическая значимость показателей кислородного статуса артериальной крови у новорождённых в критическом состоянии, которая была значительно выше по сравнению с такими признаками, как срок гестации, оценка по шкале Апгар на первой минуте и возраст жизни в часах на момент поступления в ОРИТ (Паршин Е.В. и соавт., 2010; Кушнерик Л.А. и соавт., 2012). Наступление летального исхода с наибольшей точностью предсказывали показатели кислородного статуса, индекс оксигенации, оценка по шкале NEOMOD, и концентрация лактата в крови (Пшениснов К.В. и соавт., 2016; Мухаметшин Р.Ф. и соавт., 2022; Zhang Y. et al., 2022).

Независимо от основной причины РД, основным методом его лечения у новорождённых являются своевременная и щадящая респираторная поддержка

(РП), коррекция нарушений водно-электролитных нарушений и синдрома малого сердечного выброса (Wondie W.T. et al., 2023).

В качестве РП в большинстве случаев используется неинвазивная искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), не требующая интубации трахеи (Aynalem Y.A. et al., 2020).

Несомненно, объем мероприятий интенсивной терапии РД будет, в основном, зависеть от его этиологии и тяжести состояния ребенка, хотя работы, посвященные особенностям мероприятий интенсивной терапии в зависимости от нозологической формы, в настоящее время практически отсутствуют.

Кроме того, до настоящего времени отсутствуют исследования, в которых в качестве факторов риска и предикторов развития РД у новорожденных изучали бы помимо факторов, связанных с беременностью и родами, клинико-лабораторные критерии в комбинации с мероприятиями интенсивной терапии.

Таким образом, ранняя диагностика РД путем выявления факторов риска и предикторов его возникновения может привести к своевременному лечению, более быстрому выздоровлению, снижению сроков пребывания в ОРИТ и потребности в искусственной вентиляции легких, а также уменьшению числа респираторных и нереспираторных осложнений, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность диагностики респираторного дистресса у новорожденных путем изучения клинических и лабораторных особенностей его течения и выявления предикторов неблагоприятного исхода.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследовать структуру респираторного дистресса у новорожденных, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии.
2. Изучить особенности течения и интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных в зависимости от его этиологии.

3. Определить клинико-лабораторные особенности и оценить мероприятия интенсивной терапии у новорождённых с дыхательной недостаточностью в зависимости от их гестационного возраста.

4. Изучить исходы и выявить предикторы неблагоприятного течения респираторного дистресса у новорожденных.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в рамках мультицентрового обсервационного ретроспективного исследования изучены особенности эпидемиологии, течения и мероприятий интенсивной терапии при респираторном дистрессе у новорожденных в зависимости от основного заболевания.

Установлено, что основными параметрами, ассоциированными с неблагоприятными исходами дыхательной недостаточности, являются: низкие оценки по шкале Апгар как на первой, так и на пятой минутах после рождения, низкие показатели массы тела при рождении и низкий гестационный возраст, а также высокий катехоламиновый индекс и низкое отношение SpO_2/FiO_2 .

Выявлены предикторы исхода респираторного дистресса в неонатальной популяции в зависимости от его нозологической структуры, гестационного возраста, особенностей клинико-лабораторного статуса и реанимационных мероприятий в первые сутки жизни и лечения в ОРИТН.

Разработана математическая модель прогнозирования исходов дыхательной недостаточности у новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ, включающая в себя следующие признаки: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на первой минуте, оценка по неонатальной версии шкалы nSOFA, достоверность которой подтверждается высокой специфичностью и чувствительностью.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Наиболее частой причиной дыхательной недостаточности у новорождённых являлся респираторный дистресс-синдром (53%), в то время как транзиторное тахипноэ новорождённого и неонатальная пневмония

встречались лишь в 3% случаев. У недоношенных новорождённых самой частой причиной дыхательных расстройств были респираторный дистресс-синдром новорожденных, внутриамниотическая инфекция и асфиксия в родах, у доношенных – синдром аспирации мекония.

2. Новорожденные с респираторным дистрессом представляют собой гетерогенную группу пациентов, исходы критического состояния у которых определяются оценкой по шкале Апгар, массой тела при рождении, гестационным возрастом, а также показателями по шкалам тяжести состояния NTISS и органной дисфункции nSOFA.

3. Необходимость проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких, агрессивной инфузионной и инотропно-вазопрессорной поддержки при низких показателях отношения SpO_2/FiO_2 (менее 180) в первые сутки после рождения являются ранними маркерами неблагоприятного течения респираторного дистресса у недоношенных новорождённых.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Получены новые данные об особенностях влияния гестационного возраста и нозологической формы респираторного дистресса в неонатальной популяции на динамику показателей клинико-лабораторного статуса и исходы, что существенно расширило научно-практические данные об этой патологии.

Выявлены предикторы неблагоприятного течения дыхательной недостаточности, что позволит формировать группы новорожденных, подверженных высокому риску развития респираторного дистресса и его осложненного течения для своевременной организации комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Установлено, что увеличение длительности ИВЛ и объема инфузионной терапии в первые сутки лечения в ОРИТН у детей с респираторным дистрессом ассоциировано с неблагоприятными исходами. Выявлены исходы респираторного дистресса и их взаимосвязь с основным диагнозом, а также частота неблагоприятных исходов заболевания и ее корреляция с

длительностью пребывания в новорожденного в ОРИТН и длительностью ИВЛ.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе выполнен анализ факторов риска развития респираторного дистресса у новорожденных, изучены особенности их клинического и лабораторного статуса в зависимости от нозологической формы заболевания и осуществлено математическое моделирование, позволившее прогнозировать исход патологического процесса. Методология исследования была структурирована и выполнялась в несколько этапов. Этапы состояли из детального обзора отечественной и иностранной литературы по теме выполняемой работы. Обзор литературы позволил выдвинуть научную гипотезу, на основании которой были сформулированы цель и задачи настоящего исследования. Для решения поставленных задач были разработаны оригинальный протокол исследования и спланирован его дизайн. Результаты статистического анализа легли в основу выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования. Исследование основано на оценке клинического, лабораторного и инструментального статуса 180 новорождённых с клиническими и лабораторными проявлениями респираторного дистресса в первые часы после рождения.

ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Рекомендации, базирующиеся на результатах исследования, используются в практической деятельности отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных региональных и федеральных перинатальных центров: БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования используются в учебном процессе на двух кафедрах факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России: анестезиологии,

реаниматологии и неотложной педиатрии; неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%. Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом включенных в исследование новорожденных детей, репрезентативностью сформированных для решения поставленных в работе задач групп пациентов, включение в качестве клинических баз двух региональных перинатальных центров, применением современных клиничко-лабораторных методов диагностики и статистических программ, предназначенных для оценки и анализа результатов медико-биологических исследований. Все полученные результаты анализировались и сопоставлялись с данными литературы по исследуемой тематике.

Результаты диссертационного исследования многократно докладывались и обсуждались на профессиональных научно-практических конференциях: Национальный Конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт–Петербург, 2023, 2025), Общероссийская научно–практическая конференция «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово, 2023), VII конгрессе «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2025), республиканской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов Казахстана с международным участием (Алматы, 2025), Форуме анестезиологов и реаниматологов России, съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов

(Москва, 2025).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии, неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликованы 3 научные статьи, все – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 111 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 185 источников, в том числе 146 – иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 6 рисунками.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ

(обзор литературы)

1.1. ДЕФИНИЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Респираторный дистресс (РД) – одно из наиболее частых клинических проявлений жизнеугрожающих состояний, характеризующееся расстройствами газообмена, проявляющееся цианозом и признаками увеличения работы дыхания (частота дыхания более 60 в мин, тахикардия с ЧСС выше 160 ударов в мин, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки и межреберных промежутков, шумное дыхание) (Иванов Д.О. и соавт., 2019; Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumpa V. et al., 2023; Yadav S. et al., 2023).

Респираторный дистресс у новорожденных представляет собой синдром легочной и внелегочной этиологии, который диагностируется при наличии одного или нескольких вышеперечисленных симптомов, свидетельствующих о повышенной работе дыхания. В случае, когда повышенная работа дыхания не позволяет удовлетворить респираторные потребности ребенка, развивается дыхательная недостаточность различной степени тяжести, проявляющаяся нарушениями оксигенации (гипоксемия) или вентиляции (респираторный ацидоз).

Термин «респираторный дистресс» широко используется в англоязычной литературе по неонатальной реаниматологии и интенсивной терапии и подразумевает под собой расстройства дыхания различной степени тяжести, начиная от минимальных проявлений ухудшения внешнего дыхания при беспокойстве, вплоть до развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), сопровождающегося рефрактерной гипоксемией. В Российской Федерации термин «респираторный дистресс» отождествляется с дыхательной недостаточностью (ДН), однако это не совсем равнозначные

понятия.

РД не является самостоятельной нозологической формой и не имеет патогномоничных симптомов, позволяющих сразу заподозрить то или иное конкретное заболевание, поскольку является лишь универсальным патологическим процессом, развивающимся на фоне гипоксии различного генеза, начиная от нарушения проходимости дыхательных путей и заканчивая поражением различных структур функциональной кардиореспираторной системы организма, поэтому его причины весьма гетерогенны (Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumpra V. et al., 2023).

Основным отличием респираторного дистресса от дыхательной недостаточности является то, что под термином «респираторный дистресс» подразумеваются любые дыхательные нарушения, независимо от основного заболевания, при этом показатели газового состава артериальной крови и/или венозной крови могут находиться в пределах референсных значений, в то время как при дыхательной недостаточности органы дыхания не в состоянии поддерживать нормальный газовый состав крови (Зильбер А.П., 2007; Александрович Ю.С., Гордеев В.И., 2007). Другими словами, респираторный дистресс – это компенсаторная реакция, направленная на поддержание адекватного газообмена. Когда компенсаторные механизмы истощаются, развивается дыхательная недостаточность.

По мнению Tochie J.N. et al. (2024), имеется более сорока различных определений РД у новорожденных, при этом наиболее популярное, которое цитируется 10 авторами, включает в себя наличие, по крайней мере, двух из следующих признаков: частота дыхания ≥ 60 /мин (тахипноэ), втяжение (ретракция) уступчивых мест грудной клетки (подреберья, мечевидный отросток, межреберные промежутки, яремная вырезка), раздувание крыльев носа, экспираторное хрюканье и цианоз.

Диагностика и оценка степени тяжести РД (который в Российской Федерации очень часто отождествляется с дыхательной недостаточностью) у новорождённых осуществляется на основании клинической симптоматики,

рентгенографии легких, эхокардиографии (для исключения врожденных пороков сердца), анализов крови (для исключения инфекции и метаболических причин), показателей газового состава и кислотно-основного состава крови.

Ключевым исследованием, позволяющим определить тип и тяжесть дыхательной недостаточности, является оценка газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови (Pramanik A.K. et al., 2015).

В норме рН артериальной крови новорожденного после рождения должен находиться в диапазоне 7,35-7,45, напряжение кислорода – 50-70 мм рт. ст., а углекислого газа – 35-45 мм рт. ст., уровень бикарбоната обычно составляет 22–26 ммоль/л, а избыток оснований: от (-2) до (+2) ммоль/л (Arias-Oliveras A., 2016).

До настоящего времени отсутствуют точные значения рН, ВЕ и лактата для диагностики респираторного дистресса различной этиологии у новорожденных (De Bernardo G. et al., 2020).

Оценка проб артериальной крови у новорожденных не всегда реализуема и иногда сопровождается осложнениями, что делает необходимым поиск других вариантов исследования газового состава крови (Hermansen M.C., Hermansen M.G. 2005).

Альтернативным методом оценки кислотно-щелочного состояния и газообмена, который позиционируется как более безопасный, является анализ газового состава венозной и/или капиллярной крови, основным преимуществом которого является возможность быстрого получения проб крови и интерпретации результатов (Yildizdaş D. et al., 2004; Tan R.N. et al., 2015).

Tan R. et al (2018) в проспективном одноцентровом сравнительном исследовании, оценив результаты газового состава и кислотно-основного состояния венозной и капиллярной крови у 93 новорожденных, выявили очень сильную линейную корреляционную зависимость между рН, парциальным напряжением углекислого газа, дефицитом оснований и бикарбонатом с почти идеальным соответствием капиллярных и венозных образцов, однако для напряжения кислорода она отсутствовала. Авторы рекомендуют использовать анализ образцов ве-

нозной крови для оценки метаболизма и мониторинга газообмена у новорожденных, но не для мониторинга оксигенации.

Такой же точки зрения придерживаются и Lawang S.A. et al., (2024), которые в рамках реализации прикроватной лабораторной оценки состояния детей с дыхательной недостаточностью выявили сильную корреляционную связь между артериальным и венозным рН, умеренную – между артериальным и венозным напряжением углекислого газа, очень сильную – между артериальным и венозным бикарбонатом и очень слабую – между артериальным и венозным напряжением кислорода (Lawang S.A. et al., 2024).

1.2. КЛЮЧЕВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПАТОГЕНЕЗА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Дыхательная недостаточность проявляется невозможностью лёгких и аппарата вентиляции обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови, что приводит к нарушению функционирования всех систем органов (Александрович Ю.С. и соавт., 2024). Наиболее высокая вероятность развития дыхательной недостаточности характерна для детей с низким гестационным возрастом, при этом чаще заболевают мальчики (Maryam I. et al., 2024).

В настоящее время выделяют гипоксемическую (I типа) и гиперкапническую (II типа) дыхательную недостаточность. Наиболее частой причиной ДН I типа являются заболевания, сопровождающиеся уменьшением площади лёгких, участвующих в газообмене, в то время как ДН II типа обусловлена поражением нейронов дыхательного центра, расстройствами нервно-мышечной передачи и повреждением аппарата внешнего дыхания. Максимальной степенью выраженности гипоксемической ДН является острый респираторный дистресс-синдром, который может быть как первичным, так и вторичным и, по сути, является синдромом полиорганной дисфункции на фоне поражения паренхимы лёгких (Александрович Ю.С. и соавт., 2024). Как правило, первичный респираторный дистресс-синдром развивается у недоношенных новорождённых, частота его

развития обратно пропорциональна сроку гестации (Wondie W.T. et al., 2024).

Основной и несомненной причиной развития респираторного дистресс-синдрома новорождённых является дефицит сурфактанта на фоне морфофункциональной незрелости дыхательной системы, что приводит к коллабированию альвеол, увеличению работы дыхания, вторичной лёгочной гипертензии (Иванов Д.О. и соавт., 2019; Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumpa V. et al., 2023, Yadav S. et al., 2023).

Впервые физиологическую роль сурфактанта продемонстрировал швейцарский физиолог Kurt von Neergaard (Курт фон Неергард), опубликовав в 1929 г. статью о фундаментальном принципе дыхательной механики – поверхностном напряжении в альвеолах, в которой указал, что имеется поверхностно активное вещество (surface active agent), которое способствует увеличению комплаенса лёгких за счет уменьшения сил поверхностного натяжения (Halliday H.L. et al., 2008).

В 1947 г. патологоанатом Питер Грюнвальд обнаружил, что при заполнении легких умерших новорожденных солевым раствором необходимо гораздо меньшее давление, чем при использовании воздуха, что объяснил силами поверхностного натяжения и предположил наличие в лёгочной ткани нерастворимого белка, препятствующего коллабированию альвеол. В эксперименте, добавляя в солевой раствор поверхностно-активные вещества, он выявил, что такая комбинация позволяла существенно снизить давление на вдохе, практически до нуля (Gruenwald P., 1947; Halliday H.L., et al., 2008).

Не имея возможности оценить клиническое значение открытия, он прекратил свои эксперименты. Прошло почти четверть века, прежде чем идея Неергаарда о существовании поверхностно-активных веществ была пересмотрена. Эта временная задержка была частично связана с тем, что основное внимание тогда уделяли наличию «гиалиновых мембран», которые рассматривали в качестве причины респираторных проблем у недоношенных детей, поскольку полагали, что мембраны образуются, когда плод вдыхает околоплодные воды. Теперь известно, что гиалиновые мембраны являются

результатом, а не причиной респираторного дистресса.

Позднее, в 1950 г. британский физик Richard Pattle заметил, что «пенистое» вещество выстилает поверхность альвеол, и что пузырьки из этого вещества стабильны в течение часа и даже дольше, по сравнению с пузырьками из других жидкостей, например, крови, которые сохраняют свою форму всего лишь несколько минут, что указывает на низкое поверхностное натяжение в легких. То, что компоненты лёгочной жидкости теряли свои поверхностно-активные свойства при инкубации с панкреатином или трипсином, позволило ему предположить, что эти пузырьки должны быть покрыты уникальным веществом, создающим наблюдаемую им стабильность (Halliday H.L., et al., 2008).

Одним из пионеров в области изучения сурфактанта был John Clements, который изучал повреждающее действие боевых газов на легочную ткань. Он первоначально назвал это вещество «антиателектазным фактором», а позже – легочным сурфактантом (Clements J.A., 1957).

Однако первые публикации, посвященные дефициту сурфактанта, как первопрочине РДСН, принадлежат Mary Ellen Avery и ее коллеге Jerry Mead, которые опубликовали результаты своих исследований в 1959 г., положив конец гипотезе о том, что гиалиновые мембраны вызывают РД, что стало зарницей новой эры в понимании патогенеза и терапии респираторного дистресса неонатального периода (Avery M.E. et al., 1959).

Основной функцией легочного сурфактанта является снижение поверхностного натяжения на границе раздела воздух - жидкость дистальных дыхательных путей, что уменьшает тенденцию к альвеолярному коллапсу по закону Лапласа. В настоящее время введение экзогенного сурфактанта является одним из самых эффективных методов лечения РД у новорождённых.

Этиология гипоксемической дыхательной недостаточности в неонатальном периоде весьма разнообразна и не ограничивается одним лишь РД на фоне первичного дефицита сурфактанта, особенно у недоношенных новорождённых, она является наиболее частой причиной тяжелой

неврологической дисфункции, летальных исходов и значительных затрат системы здравоохранения (Серпик В.Г. и др., 2021).

S. Pandya et al. (2019), изучив особенности течения гипоксемической ДН у 504 недоношенных и 414 доношенных новорожденных, установили, что у недоношенных детей чаще всего причиной гипоксемии был РДСН, при этом они нуждались в более длительной искусственной вентиляции легких (4,7 против 2,2 дня), большей продолжительности лечения в ОРИТ (34,1 против 17,5 дня) и стационаре (54,1 против 29,0 дня), что явилось статистически значимым по сравнению с доношенными детьми. Общая стоимость их лечения в стационаре также была значительно выше (613 350 vs 422 558 американских долларов; $p < 0,001$). Кроме этого, для недоношенных детей была характерна более высокая вероятность летального исхода (Pandya S. et al., 2019).

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА НОВОРОЖДЁННЫХ

РД диагностируется у 4–7% новорожденных и вносит существенный вклад в высокие показатели заболеваемости и смертности [Yadav S. et al, 2023]. В тяжелых случаях РД, когда отмечаются выраженные нарушения доставки кислорода и элиминации углекислого газа, развивается дыхательная недостаточность, поэтому эти понятия не являются синонимами. Наиболее частой причиной РД в неонатальном периоде является респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных, частота которых составляет 46 и 37% соответственно (Yadav S. et al, 2023). Кроме того, он может быть вызван метаболическим ацидозом, нервно-мышечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипоксически-ишемической энцефалопатией (Иванов Д.О. и соавт., 2019; Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumpra V. et al., 2023; Yadav S. et al., 2023).

У доношенных детей наиболее часто респираторный дистресс возникает на фоне перенесённой асфиксии в родах, транзиторного тахипноэ

новорожденных и синдрома аспирации мекония, и частота их встречаемости в общей структуре респираторной патологии достаточно вариабельна.

С целью изучения частоты, этиологии и исхода респираторного дистресса (РД) у новорожденных Kumar A. et al., (1996), провели проспективное исследование $n = 4505$ детей с проявлениями респираторного дистресса за 13 месячный период. У 6,7% новорожденных из всей исследуемой когорты был диагностирован РД, который наиболее часто встречался у недоношенных детей (30,0%), за ними следовали переношенные (20,9%) и доношенные дети (4,2%). Самой частой (42,7%) причиной РД было транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), а затем в порядке убывания диагностировались: инфекционная патология (17,0%), синдром аспирации мекония (10,7%), болезнь гиалиновых мембран (9,3%) и асфиксия при рождении (3,3%). Внутрибольничная летальность у новорожденных с диагностированным РД составила 19%. Чаще всего (57,1%) умирали дети с болезнью гиалиновых мембран (РДСН), за которой следовали синдром аспирации мекония (21,8%) и инфекционная патология (15,6%) (Kumar A., Bhat V.V. 1996).

Что касается транзиторного тахипноэ новорождённых, то аналогичная тенденция сохраняется спустя более двух десятилетий. В частности, в исследовании Al Ajeli M.H. et al. (2019) продемонстрировано, что первое место в структуре респираторного дистресса занимает транзиторное тахипноэ новорождённого (40,8%), на втором месте находится респираторный дистресс-синдром новорождённых или «болезнь гиалиновых мембран» (34,7%), на третьем месте находится синдром аспирации мекония (14,3%). Врождённая пневмония встречается в 2% случаев, а врождённые пороки развития имеют место у 8,2% пациентов. Авторы отмечают, что транзиторное тахипноэ новорождённых наиболее часто было диагностировано у доношенных или почти доношенных детей (Al Ajeli M.H. et al., 2019).

K.N. Mishra et al. (2020) также полагают, что транзиторное тахипноэ новорождённых занимает лидирующие позиции в структуре причин респираторного дистресса в неонатальном периоде (35,3%), болезнь

гиалиновых мембран находится на втором месте (27%), а синдром аспирации мекония встречается лишь в 18,4% случаев, хотя врождённые аномалии имели место у большего количества пациентов (14,2%) по сравнению с данными Al Ajeli M.H. et al. (2019), где они были зарегистрированы в 8,2% случаев (Al Ajeli M.H. et al., 2019; Mishra K.N. et al., 2020).

Исследователями из университетского госпиталя Кены (Египет) при анализе частоты, факторов риска и исходов респираторного дистресса у новорожденных установлено, что он имеет место у 46,5% пациентов неонатальных ОРИТ, при этом 55,9% из них – мальчики. Средний возраст детей на момент поступления в ОРИТН составил $4,33 \pm 7,19$ дня, а срок гестации – $34,49 \pm 3,31$ недели. Основными причинами респираторного дистресса были РДСН (49,6%), транзиторное тахипноэ (22%), пневмония новорождённых (17,2%) и синдром аспирации мекония (6,21%). Факторами риска РД чаще всего являлись преждевременный разрыв околоплодных оболочек, гестационный сахарный диабет и недоношенность. Летальность составляла 26,2% и, в основном, была обусловлена респираторным дистресс-синдромом и неонатальной пневмонией. Самый благоприятный исход заболевания отмечался при транзиторном тахипноэ новорождённых (Baseer K.A.A. et al., 2020).

Аналогичные результаты относительно частоты встречаемости транзиторного тахипноэ новорождённых были получены Chavan S. et al. (2022), которые отмечают, что частота данной патологии составляет 16 на 1000 детей, родившихся живыми, чаще всего она отмечалась у мальчиков (63,5%) и при оперативном родоразрешении путём кесарева сечения (70,3%). Максимальная частота отмечалась в группе поздних недоношенных. Авторы обращают внимание, что никому из детей не потребовалась искусственная вентиляция лёгких, что подтверждает благоприятное течение данного патологического процесса (Chavan S. et al., 2022).

Al Riyami N. et al. (2020), провели исследование, целью которого была оценка частоты развития и структуры респираторного дистресса у доношенных новорождённых при плановом оперативном родоразрешении путём кесарева

сечения и других критических состояний неонатального периода в зависимости от применения кортикостероидов до родов. Всего обследовано 650 новорождённых, у 20,8% из них проводилась антенатальная профилактика РДСН, и лишь у 16 (2,5%) детей при рождении был диагностирован респираторный дистресс (РД). Осложнённое течение беременности и срок гестации менее 37,6 недель были связаны со значительным риском развития РД. Средняя масса тела при рождении, составляющая 2900 г, ассоциировалась с более высокой вероятностью развития РД ($p = 0,043$). Всем новорождённым с респираторным дистрессом потребовалось лечение в условиях ОРИТ и проведение респираторной поддержки путём поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (56,2%). Основной причиной развития РД явилось транзиторное тахипное новорожденного, которое было выявлено в 53,8% случаев. Антенатальное введение кортикостероидов не оказало никакого положительного влияния на частоту развития РДСН (Al Riyami N., et al., 2020). Целесообразность назначения ингаляционных кортикостероидов с целью лечения транзиторного тахипное новорождённых в настоящее время тоже вызывает большие сомнения, поэтому их рутинное применение в клинической практике должно быть ограничено (Bruschettini M. et al., 2020).

Alfarwati T.W. et al. (2019) продемонстрировали, что частота развития респираторного дистресс-синдрома у новорождённых крайне невелика: лишь у 59 (1,64%) из 3601 детей, включённых в исследование, имела место дыхательная недостаточность, потребовавшая лечения в ОРИТ. Низкая масса тела при рождении и минимальные оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни чаще всего ассоциировались с развитием тяжёлых респираторных нарушений. Авторы отмечают, что у доношенных новорождённых с явлениями респираторного дистресса чаще имело место оперативное родоразрешение путём кесарева сечения и регистрировался длительный безводный период, хотя статистически значимые различия между основной и контрольной группами отсутствовали. Летальный исход

респираторного дистресса имел место лишь в 5,1% случаев (Alfarwati T.W. et al., 2019).

Таким образом, исходя из анализа литературы, представленной в данном разделе обзора, исследования, посвященные эпидемиологии респираторного дистресса у новорожденных, весьма многочисленны, однако имеющиеся в них сведения крайне гетерогенны и не могут быть экстраполированы на пациентов неонатальных ОРИТ всех стран мира, что обусловлено различиями в имеющихся ресурсах систем здравоохранения и особенностями оказания помощи данной категории пациентов в конкретном регионе.

Особо следует отметить, что наблюдаемая в последние годы стойкая тенденция к увеличению числа случаев респираторного дистресс-синдрома и транзиторного тахипноэ новорожденных, обусловлена улучшением результатов выхаживания недоношенных новорожденных и ростом показаний к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения.

1.4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Основными факторами риска неблагоприятных исходов критических состояний неонатального периода, по мнению многих авторов, являются аномальное расположение плаценты, срок гестации, масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах (Spillane N.T. et al., 2018; Khasawneh W. et al., 2020; Tibajjuka L. et al., 2021; Kiatchoosakun P. et al., 2022).

N. Razaz et al. (2019), оценив вероятность развития заболеваний (инфекции, осложнения асфиксии, респираторный дистресс, гипогликемия) и летальных исходов в неонатальном периоде в зависимости от оценки по шкале Апгар, установили, что низкие показатели, особенно на 5-й и 10-й минутах, ассоциируются с увеличением риска развития патологического процесса. В частности, при оценке по шкале Апгар, равной 9 баллам, отношение шансов для манифестации респираторного дистресса составило на 5-й минуте – 5,2 и

на 10-й – 12,4. Уменьшение оценки к 5-й минуте жизни также сопряжено с увеличением риска развития критических состояний неонатального периода.

A. Abdul-Mumin et al. (2020), продемонстрировали, что в одном из крупных родильных домов Ганы средняя выживаемость пациентов неонатальных ОРИТ составила 60,7%, при этом минимальной она была у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (14,3%) и глубоко недоношенных (20%). Отмечена зависимость между массой тела при рождении, сроком гестации и показателями выживаемости, которая явилась статистически значимой ($p = 0,0001$). У недоношенных детей с гипотермией, респираторным дистресс-синдромом и желтухой смертность была соответственно в 7,2, 10,2 и 2,9 раза выше по сравнению с другими категориями пациентов. Выживаемость существенно возрастала с увеличением массы тела и срока гестации на момент рождения (Abdul-Mumin A. et al., 2020).

Аналогичные результаты были получены M.A.A. Ahmed et al. (2022), которые установили, что средняя летальность в неонатальном ОРИТ одного из стационаров Африки составила 21,9%. Недоношенность (48,7%), респираторный дистресс-синдром (33,6%), асфиксия в родах (21,0%) и инфекции (9,0%) были наиболее частыми причинами летальных исходов. С помощью множественного регрессионного анализа установлено, что недоношенность, низкие масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ассоциированы с увеличением летальности в неонатальном периоде (Ahmed M.A.A. et al., 2022).

По данным T.O. Ogunkunle et al. (2020), асфиксия в родах является одной из наиболее частых причин летальных исходов в первые часы жизни при оказании помощи в условиях стационара с ограниченными ресурсами (Ogunkunle T.O. et al., 2020).

M. Bulimba et al. (2022), продемонстрировали, что независимыми факторами риска летального исхода респираторного дистресса новорожденных к 7-му дню жизни ребенка являются: масса тела при рождении < 1500 г, отсутствие антенатальной профилактики кортикостероидами, оценка по шкале

Апгар на пятой минуте менее 7 баллов и SpO₂ менее 90% в течение 6 часов после поступления в ОРИТ (Bulimba M. et al., 2022).

Нельзя не отметить, что длительно сохраняющаяся гипоксия, даже если эпизоды снижения SpO₂ в течение суток очень кратковременные, может привести к развитию тяжёлой бронхолёгочной дисплазии, что подтверждается данными Jensen E.A. et al. (2021). Снижение SpO₂ менее 80% продолжительностью 60 с и более в течение нескольких дней на протяжении первой недели жизни стало причиной развития БЛД у 332 (32.6%) новорождённых с экстремально низкой массой тела (Jensen E.A. et al., 2021).

В исследовании Egesa W.I. et al. (2020), выполненном в одном из стационаров III уровня Западной Уганды установлено, что внутригоспитальная неонатальная летальность составляет 31,6%, при этом в 65,8% случаев дети умирают в первые семьдесят два часа после поступления. Как и в большинстве других исследований, продемонстрировано, что факторами риска являются: возраст матери более 35 лет, отсутствие антенатальной профилактики кортикостероидами, необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, срок гестации менее 28 недель, мужской пол, наличие апноэ, гипотермии, РДСН и малая масса тела к сроку гестации (Egesa W.I. et al., 2020).

В ряде исследований, посвящённых анализу неонатальной смертности в неонатальных ОРИТ стационаров различных регионов Эфиопии, показано, что она составляет около 20% (Desalew A. et al., 2020). Наиболее частыми причинами смерти являлись: осложнения преждевременных родов (28,58%), асфиксия при рождении (22,45%), неонатальная инфекция (18,36%) и синдром аспирации мекония (9,18%). Низкая масса тела при рождении, преждевременные роды, необходимость длительного лечения в ОРИТ, а также малая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте являлись предикторами летальных исходов в неонатальном периоде (Desalew A. et al., 2020; Girma B. et al., 2021; Genie Y.D. et al., 2022). Tefera M. et al. (2021) отмечают, что риск неблагоприятного исхода был выше среди детей, родившихся путём кесарева сечения, что полностью совпадает с мнением других исследователей [Tefera M.

et al., 2021].

В частности, Thomas J. et al., (2021) в статье «The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section - an emerging pandemic» («Респираторная заболеваемость новорожденных, связанная с ранним кесаревым сечением – возникающая пандемия» говорят о том, что существует значительный риск респираторных заболеваний у детей, родившихся преждевременно путём планового кесарева сечения (Thomas J. et al., 2021). Авторы полагают, что акушеры должны стремиться к снижению числа оперативных родоразрешений у беременных, имеющих множественное кесарево сечение в анамнезе, что совпадает с мнением других исследователей, которые считают, что кесарево сечение является фактором риска развития РДСН у доношенных, особенно мальчиков (Nakahara M. et al., 2020; Stylianou-Riga P. et al., 2021). Об этом также свидетельствуют результаты Toijonen A. et al. (2022), которые установили, что естественные роды при сроке гестации 32,0-36,6 недель не оказывают негативного влияния на краткосрочные исходы (осложнения и летальность) неонатального периода по сравнению с кесаревым сечением (Toijonen A. et al., 2022).

R.M. Hubbard et al. (2018) продемонстрировали, что в развивающихся странах прогрессирование ДН и необходимость применения инвазивной искусственной вентиляции легких при респираторном дистрессе у новорожденных ассоциируются с летальным исходом, в то время как применение сурфактанта способствует значительному улучшению результатов лечения (Hubbard R.M. et al., 2018).

Это подтверждается данными T. Ismaeil et al. (2019), которые также установили, что длительная искусственная вентиляция легких, причиной проведения которой стали респираторные проблемы у недоношенных новорожденных, ассоциируется с более высокой летальностью (Ismaeil T. et al., 2019).

Valcin J. et al. (2020), проанализировав неонатальную смертность в одном из ОРИТН Гаити, установили, что она составила 14,5%, при этом вероятность

развития летального исхода была наиболее высока при наличии у матери артериальной гипертензии во время беременности, низком сроке гестации, недоношенности, наличии у ребёнка РДСН, сепсиса или желтухи (Valcin J. et al., 2020).

F. Wu et al. (2019), оценив краткосрочные исходы у недоношенных с ЭНМТ, родившихся в Китае, также продемонстрировали высокие показатели летальности, которая составила 52,5%. Основными заболеваниями и осложнениями у данной категории пациентов были РДСН (88%), БЛД (32,3%), ретинопатия недоношенных (45,1%) и некротический энтероколит (10,1%). Внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени были выявлены в 37,4% случаев (Wu F. et al., 2019).

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что недоношенные мальчики с низкой массой и ЭНМТ имеют более высокий риск развития БЛД и других респираторных осложнений по сравнению с девочками (Wu F. et al., 2019; Su Z.W. et al., 2022).

По мнению Chawla S. et al., (2018), антенатальное применение кортикостероидов – одна из наиболее эффективных терапевтических стратегий, способствующих уменьшению частоты сердечно-лёгочной реанимации в родильном зале, тяжёлых заболеваний дыхательной системы, требующих применения сурфактанта, и внутрижелудочковых кровоизлияний у «умеренных» недоношенных со сроком гестации 29^{0/7}-33^{6/7} недель (Chawla S. et al., 2018).

Исследовав 226 поздних недоношенных детей от матерей, у которых было вращание плаценты, Никонец А.Д. и соавт., (2024), показали, что антенатальный курс кортикостероидов, начатый не позднее 7 суток до родоразрешения на сроке беременности 34/0–36/6 недель, значительно снизил тяжесть дыхательных нарушений, потребность в инвазивной респираторной поддержке и ее длительность. Авторы акцентируют внимание на том, что клинический эффект зависит в основном не от кратности курсов кортикостероидов у пациенток с вращением плаценты, а от сроков его

проведения, а именно – за неделю перед планируемым родоразрешением.

Однако, существует и противоположная точка зрения. Князев С.А. и соавт., (2024), исследовав 365 новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-36 недель, не подтвердили эффективность профилактики респираторного дистресс-синдрома антенатальными кортикостероидами, полученными в полном объеме, что сопровождалось такой же потребностью в респираторной поддержке, как и у детей, матери которых не получали гормоны.

Одним из управляемых факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным течением неонатального периода, является дефицит витамина Д в пуповинной крови. M. Treiber et al., (2020), обследовав 402 новорожденных, установили, что концентрация 25-гидроксивитамина D была менее 25 нмоль/л у 18% детей, что свидетельствовало о его дефиците, который был ассоциирован с увеличением риска преждевременных родов, РДСН и высокой вероятностью госпитализации в течение 1-го года жизни в связи с острыми респираторными инфекциями или гастро- энтероколитом (Treiber M. et al., 2020).

Следует отметить, что, хотя во многих исследованиях гестационный сахарный диабет расценивается как фактор риска развития респираторного дистресса у новорождённых, однозначного мнения по этому поводу нет (Plunkett B.A. et al., 2019).

В частности, Werner E.F. et al. (2019), оценив частоту респираторных нарушений у новорождённых в зависимости от наличия сахарного диабета у матерей с высоким риском преждевременных родов на сроке гестации 34 0/7 и 36 5/7 недель, приходят к заключению, что он не оказывает никакого влияния на вероятность развития дыхательной недостаточности в первые семьдесят два часа жизни ребёнка.

Аналогичные результаты были получены и в более ранних исследованиях, которые продемонстрировали, что при наличии достаточного количества ресурсов, сахарный диабет у матери не оказывает никакого существенного влияния на показатели внутрибольничной смертности у недоношенных новорождённых с массой тела при рождении менее 1500 г (Persson M. et al.,

2018). В тоже время, нельзя не упомянуть работу Mengistu T.S. et al., (2021), которые выявили, что наличие гестационного СД является фактором риска развития серьёзных неонатальных осложнений у поздних недоношенных и ранних доношенных новорождённых.

Низкая масса тела и малый срок гестации на момент рождения являются основными факторами риска неблагоприятного исхода неонатального периода, особенно в стационарах развивающихся стран с недостаточным уровнем подготовки персонала и материально техническим оснащением. Особой группой риска являются недоношенные с ЭНМТ, особенно при наличии у них тяжелых инфекций и сепсиса. Частота респираторного дистресса у доношенных детей достаточно низка, при этом чаще всего он связан с развитием транзиторного тахипноэ новорожденных, особенно после оперативного родоразрешения, однако, в большинстве случаев имеет место благоприятное течение с полным выздоровлением.

Отдельного обсуждения заслуживает острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в неонатальном периоде, при котором первичное поражение лёгких (РДСН, транзиторное тахипноэ новорождённых) отсутствует.

В 2017 году группой экспертов были предложены диагностические критерии этого состояния, которые известны как дефиниции Монтрё, включающие в себя: время возникновения, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, происхождение отёка и степень тяжести нарушений оксигенации.

L. Chen et al. (2022) установили, что острый респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде встречается лишь у 1,44% пациентов ОРИТ. В 1-й день жизни он развился у 65,6% детей, на 2-й – у 86,7% и на 3-й – у 94,1%. Самыми частыми причинами тяжёлой гипоксемической дыхательной недостаточности, диагностированной на основании дефиниций 2017 г., были: пневмония (58,1%), асфиксия (24,3%) и ранний неонатальный сепсис (21,3%). ОРДС лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести отмечался в 53,4%, 28,4% и 18,2% случаев соответственно. БЛД как исход ОРДС диагностирована у 104

(10,3%) детей, летальность составила 12,6%. Необходимость введения 2 и более доз экзогенного сурфактанта ассоциировалась с увеличением летальности, однако в литературе описаны случаи, когда его неоднократное повторное введение способствовало благоприятному исходу и полному выздоровлению, несмотря на длительно сохраняющуюся рефрактерную гипоксемию (Chen L. et al., 2022).

F. Zhang et al. (2021) при анализе течения неонатального периода у 7150 новорождённых из 17 больниц на юго-западе Хубэя установили, что острый респираторный дистресс-синдром, соответствующий диагностическим критериям 2017 г., имел место лишь у 66 (0,92%) детей. ОРДС средней и тяжёлой степени тяжести диагностирован в 42% и 23% случаев соответственно. Основными первичными заболеваниями при ОРДС были: перинатальная асфиксия (35%), пневмония (27%), сепсис (18%) и синдром аспирации мекония (15%). Летальный исход зарегистрирован у 10 (15%) детей. Авторы делают вывод, что ОРДС у новорождённых, соответствующий дефинициям Монтрё (таблица 29), в большинстве случаев протекает в лёгкой или средне-тяжёлой форме, перинатальная асфиксия и инфекция являются его основными причинами, а внутрижелудочковое кровоизлияние – самой частой сопутствующей патологией (Zhang Y.F. et al., 2020).

S. Ding et al. (2022), оценив исходы гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных, установили, что чаще всего она развивается у детей, нуждавшихся в реанимационных мероприятиях в родильном зале (93%). Самыми частыми причинами гипоксемии были респираторный дистресс-синдром (36,4%) и пневмония/сепсис (35,3%).

Применение сурфактанта у детей с массой тела при рождении менее 1500 г способствовало значительному улучшению результатов лечения. Общая летальность при гипоксемической дыхательной недостаточности составила 18,4%, однако у детей с ЭНМТ при рождении и сроком гестации менее 28 недель она была значительно выше: 70% и 54% соответственно. С помощью множественной регрессии установлено, что самая высокая вероятность

летального исхода при гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных отмечается при синдроме аспирации мекония, врождённых аномалиях развития, массе тела при рождении менее 1500 г и некротическом энтероколите (Ding S. et al., 2022).

О несомненной значимости инфекций неонатального периода, как причины развития ОРДС и летальных исходов у новорождённых свидетельствуют результаты исследования S.M. Dhaded et al. (2022), которые продемонстрировали, что основные материнские факторы риска неонатальной смертности включают в себя гипертоническую болезнь, преждевременные роды, фуникулит и хориоамнионит. Основными неонатальными причинами смерти были: внутриутробная гипоксия (34%), внутриамниотическая инфекция (20%), инфекции неонатального периода (20%) и респираторный дистресс-синдром (20%).

Интересные результаты были получены G. Bandoli et al. (2020), которые, оценив влияние антенатального применения антидепрессантов матерью на исходы неонатального периода, установили, что использование указанных препаратов в дозе около 40 мг/день увеличивало риск развития тяжелых пороков развития, а применение в дозах 40–75 мг/сутки было сопряжено не только с пороками развития, но и увеличивало вероятность преждевременных родов. Применение антидепрессантов в любой дозе являлось фактором риска развития респираторного дистресса (Bandoli G. et al., 2020).

Одним из наиболее тяжёлых осложнений респираторного дистресс-синдрома новорожденных является БЛД, которая развивается у 50% детей с ЭНМТ при рождении (Иванов Д.О. и соавт., 2019; Александрович Ю.С. и соавт., 2024; Dumpa V. et al., 2023; Yadav S. et al., 2023). В группу высокого риска входят маловесные для данного гестационного возраста дети, у которых вероятность развития БЛД наиболее высока (Charles E. et al., 2019).

Нельзя не отметить, что длительно сохраняющаяся гипоксия, даже если эпизоды снижения SpO_2 в течение суток очень кратковременные, может привести к развитию тяжёлой бронхолёгочной дисплазии – БЛД (Jensen E. A. et

al., 2021). Снижение SpO₂ менее 80% на протяжении 60 секунд в течение нескольких дней в первую неделю жизни стало причиной развития БЛД у 332 (32,6%) новорожденных с ЭНМТ (Jensen E.A. et al., 2021).

Несмотря на то, что выживаемость данной категории пациентов за последние десятилетия существенно увеличилась благодаря применению заместительной терапии сурфактантом и использованию протективных режимов искусственной вентиляции лёгких, частота выявления «новой» формы БЛД неуклонно растёт, что свидетельствует о необходимости поиска прогностических маркеров, свидетельствующих о высоком риске её развития (Lee J.H. et al., 2019; Jeon G.W. et al., 2022).

Chen X. et al. (2019) продемонстрировали, что у детей с БЛД средней степени тяжести в первые часы после рождения отмечалось увеличение количества тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов, при этом средний объем тромбоцитов у них был значительно ниже, чем у здоровых детей и пациентов с БЛД средней степени тяжести. Независимым предиктором развития бронхолёгочной дисплазии тяжёлой степени явилось количество тромбоцитов более $207 \times 10^9/\text{л}$ (Chen X. et al., 2019).

Особого внимания заслуживает исследование Shim S.Y. et al. (2021), которые предприняли попытку прогнозирования развития бронхолёгочной дисплазии на основании клиничко-лабораторного статуса в течение первого часа жизни. На основании значительной выборки пациентов (4600 новорождённых с ЭНМТ) установлено, что наиболее значимыми маркерами развития БЛД являются: оценка по шкале Апгар на пятой минуте, масса тела при рождении, срок гестации, наличие клинических проявлений респираторного дистресса, необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, применение сурфактанта, температура тела на момент поступления в ОРИТ и наличие артериальной гипертензии у матери. Прогностическая способность модели для оценки вероятности развития тяжёлой формы БЛД составила 81,5% (Shim S.Y. et al., 2021).

Реализация острого респираторного дистресс-синдрома,

соответствующего дефинициям Монтре (2017), в неонатальном периоде встречается достаточно редко ($\approx 1,5\%$), при этом тяжелый ОРДС чаще всего развивается на 3-и сутки жизни у детей с пневмонией, асфиксией и ранним неонатальным сепсисом. Необходимость введения более двух доз экзогенного сурфактанта ассоциирована с неблагоприятным исходом ОРДС. Тяжелая гипоксемическая дыхательная недостаточность в неонатальном периоде у доношенных новорожденных в большинстве случаев отмечается при персистирующей легочной гипертензии, что требует привлечения значительных ресурсов здравоохранения.

Наиболее эффективным методом профилактики респираторного дистресса у недоношенных новорожденных является антенатальное назначение кортикостероидов, в то время как их использование у доношенных детей не оказывает существенного влияния на частоту респираторных осложнений. Одним из факторов риска реализации респираторного дистресса у недоношенных детей является гипотермия, что является крайне актуальной проблемой для родильных домов в странах с ограниченными ресурсами и свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга температуры тела и поддержания её оптимального уровня в первые минуты и часы жизни ребенка.

Терапевтическими стратегиями, позволившими существенно снизить смертность от РДСН, являются заместительная терапия сурфактантом и различные варианты неинвазивной респираторной поддержки. Для получения более достоверной и объективной информации необходимо проведение международных мультицентровых эпидемиологических исследований.

1.5. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Интенсивная терапия респираторного дистресса у новорожденных должна быть комплексной и включать в себя волемическую, респираторную и

гемодинамическую поддержку, при этом особое внимание должно быть уделено терапевтическим стратегиям, направленным на нормализацию газообмена и оксигенации.

Всем недоношенным новорожденным с дыхательными нарушениями в первые минуты жизни уже в родильном зале необходимо начинать неинвазивную респираторную терапию методом СРАР с целью предотвращения развития бронхолегочной дисплазии. Оптимальный уровень положительного давления в конце выдоха составляет 6-8 см H₂O. При отсутствии самостоятельного дыхания возможно проведение респираторной терапии методом СРАР с давлением в конце выдоха 10-15 см H₂O под контролем ЧСС. При отсутствии эффекта от неинвазивной ИВЛ оправданы интубация трахеи и проведение инвазивной ИВЛ.

Проведение инвазивной ИВЛ в родильном зале под контролем дыхательного объема у глубоко недоношенных пациентов является перспективной технологией, позволяющей минимизировать ИВЛ-ассоциированные повреждения легких (Lavizzari A. et al., 2023).

Следует избегать гипо- и гиперкапнии, способствующих развитию церебрального повреждения, в основе которого лежит церебральная ишемия. Оптимальный уровень рН при проведении инвазивной ИВЛ составляет 7,22.

Одним из обязательных элементов лечения новорожденных с РД, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, являются обезболивание и обеспечение лечебно-охранительного режима (Жиркова Ю.В. и др., 2015; Жиркова Ю.В., 2018). При гиповентиляции возможно однократное проведение маневра рекрутмента, который способствует стабилизации альвеол, улучшает комплаенс и оксигенацию. При повторном проведении маневра рекрутмента значительно увеличивается вероятность баротравмы (Werther T. et al., 2022).

Недоношенному новорожденному с респираторным дистресс-синдромом показано эндотрахеальное введение сурфактантов, независимо от массы тела при рождении, при этом предпочтение следует отдавать неинвазивным методикам (Лёнюшкина А.А. и соавт., 2024). Повторное введение сурфактанта

оправдано у новорожденных со сроком гестации менее 35 недель, у которых СРАР-терапия не эффективна и требуется проведение инвазивной ИВЛ в связи с прогрессирующим дыхательной недостаточности, интервалы между введениями должны составлять не менее шести часов.

Использование неинвазивной ИВЛ после экстубации по сравнению с СРАР-терапией, а также после введения легочного сурфактанта сопровождается меньшей потребностью в реинтубации и меньшей частотой развития апноэ (Bancalari E., Claure N., 2013).

Недоношенным новорожденным с респираторным дистрессом рекомендуется назначение производных ксантина – кофеина цитрат для снижения риска развития бронхолегочной дисплазии и улучшения неврологических исходов (Лёнюшкина А.А. и соавт., 2024; Eichenwald E.C. 2020; Sweet D.G. et al., 2022).

Кофеина цитрат следует назначать детям массой тела менее 1500 г и/или со сроком гестации менее 32 недель, нуждающимся в респираторной терапии, как доказанное средство снижения частоты БЛД и улучшения нейрокогнитивного развития недоношенных. Стартовая доза кофеина цитрата составляет 20 мг/кг с последующим назначением в поддерживающей дозе 10 мг/кг/сутки. Оптимальная длительность лечения кофеина цитратом не установлена, лечение может быть продолжено до 33-37 недель постконцептуального возраста. Применение ксантинов также оправдано при отлучении от ИВЛ (Li X.L. et al., 2021; Miao Y. et al., 2022; WHO, 2023).

Анализ литературы по проблеме респираторного дистресса у новорожденных позволил сделать следующие выводы:

1. Отсутствуют отечественные исследования о распространённости и структуре респираторного дистресса у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ. Имеющиеся исследования зарубежных авторов крайне противоречивы.

2. Недостаточно полно исследованы особенности течения и мероприятий интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных в зависимости от его этиологии.

3. Требуют изучения клинико-лабораторные особенности и комплекс мероприятий интенсивной терапии у новорождённых с дыхательной недостаточностью различного гестационного возраста для выработки персонафицированных подходов к лечению таких пациентов.

4. Детального уточнения требует информация об исходах респираторного дистресса у новорожденных, а также оценка влияния на них этиологии заболевания и мероприятий интенсивной терапии.

5. Раннее выявление предикторов развития и неблагоприятного течения респираторного дистресса у новорожденных, позволило бы своевременно корректировать мероприятия интенсивной терапии и снизить число неблагоприятных исходов.

Вышеизложенные выводы послужили основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии, неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №1/3 от 21 января 2019 г., протокол №53/09 от 16 апреля 2025 г.).

2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Обследовано 180 новорождённых: 71 (39%) девочка и 109 (61%) мальчиков. Медиана срока гестации составила 31,8 [29; 34,5] недель, а массы тела на момент рождения – 1620 [1075; 2197,5] г. Медиана оценок по шкале Апгар на 1^й минуте была 5 [4; 7], на 5^й – 7 [6; 7] баллов.

Медиана продолжительности ИВЛ составила 2 [12,5; 242] часа, а длительности лечения в ОРИТН – 10 [6; 19] суток. В 6 (3%) случаях зарегистрированы летальные исходы, девять (5%) детей были переведены для дальнейшего лечения в другие стационары (таблица 1).

Дизайн – ретроспективное обсервационное многоцентровое исследование, выполненное на базах отделений реанимации и интенсивной терапии новорождённых Перинатального центра ГБУЗ ЛО «Ленинградская областная клиническая больница» и Перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская

областная клиническая больница №1» в период с января 2019 по декабрь 2021 г.

Работа выполнена в четыре этапа (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Общая характеристика новорожденных

Характеристика	Показатель
Количество пациентов, абс.	180
Количество мальчиков, абс. (%)	109 (61%)
Количество девочек, абс. (%)	71 (39%)
Количество недоношенных, абс. (%)	155 (86%)
Количество доношенных, абс. (%)	25 (14%)
Масса тела при рождении, г	1620 [1075; 2197,5]
Масса тела мальчиков, г	1600 [955; 2255]
Масса тела девочек, г	1710 [1160; 2155]
Срок гестации, недели	31,8 [29; 34,5]
Срок гестации недоношенных, недели	31 [28,2; 33,4]
Срок гестации доношенных, недели	39 [38,5; 40,1]
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	5 [4; 7]
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	7 [6; 7]
Номер беременности	2 [1; 4]
Номер родов	2 [1; 2]
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	10 [6; 19]
Длительность искусственной вентиляции лёгких, часы	52 [12,5; 242]

Для оценки влияния мероприятий интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных в зависимости от этиологии, обследовано 176 новорождённых: 107 (60,8%) мальчиков и 69 (39,2%) – девочек.

Медиана массы тела детей составила 1605 [1065; 2180] г, а гестационного возраста – 31,6 [29; 34,5] недель. Оценка по шкале Апгар на первой минуте была 5 [4; 7], на пятой – 7 [6; 7] баллов.

Продолжительность ИВЛ была равна 53,65 [13,0; 264] часам, а длительность лечения в ОРИТ составила 10 [6; 20] суток. Летальные исходы были у 6 (3%) пациентов.

Критерии включения:

- 1) наличие признаков респираторного дистресса в первые сутки после рождения;
- 2) необходимость в дополнительной дотации кислорода или искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения:

- 1) врождённые пороки развития центральной нервной системы;
- 2) подтверждённые генетические заболевания;
- 3) диабетическая фетопатия;
- 4) врождённые пороки развития, требующие экстренного хирургического вмешательства;
- 5) отказ родителей от участия в исследовании.

На основании сведений, регистрируемых в медицинских картах стационарного больного, было проанализировано 146 показателей, включавших в себя данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования, мероприятия интенсивной терапии и исход заболевания.

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем исследуемым новорождённым выполняли клинико-лабораторное и инструментальное обследование в полном объеме: клинический анализ крови,

биохимический анализ крови, анализ газового состава и кислотно-основного состояния пуповинной венозной крови, проб из периферических вен, в динамике оценивали маркеры течения инфекционного процесса (С-реактивный белок, прокальцитонин). Мониторинг витальных функций (ЧСС, артериальное давление, температура тела, транскутанная сатурация) проводили на многопараметрическом неинвазивном мониторе Nihon Kohden (Osaka, Япония). Выполняли эхокардиографическое исследование сердца и нейросонографию головного мозга.

Для анализа всей имеющейся в медицинской документации информации была создана электронная база данных, в которую внесено 146 показателей, отражающих акушерско-гинекологический анамнез, клинико-лабораторный и инструментальный статус новорожденного, компоненты проводимой интенсивной терапии и исход заболевания.

В анализ включали самые негативные (худшие) показатели.

С целью оценки степени тяжести респираторного дистресса у недоношенных новорожденных использовали шкалу Сильвермана–Андерсен (Silverman W.A. et al., 1956), а у доношенных – Даунса (Downes J.J. et al., 1970).

2.4. МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Первичную стабилизацию состояния в родильном зале проводили всем новорожденным, имеющим дыхательные нарушения, проявляющиеся неэффективным спонтанным дыханием. Неинвазивную респираторную поддержку инициировали при оценке по шкале Сильвермана–Андерсен более четырех баллов. Показанием для эндотрахеального введения экзогенного сурфактанта («Curosurf», Chiese, Италия) в дозировке 200 мг/кг были потребность в дотации кислорода более 40% и симптомы дыхательной недостаточности, не купирующиеся в течение 30-35 минут после рождения.

Продолжая неинвазивную респираторную поддержку аппаратом Stephan Reanimator F120 Mobile (Stephan, Германия), осуществляли транспортировку

новорожденного из родильного зала в ОРИТН в транспортном кузове (ИТН-01, АО «Производственное объединение „Уральский оптико-механический завод имени Э.С. Яламова“», Россия).

В ОРИТН продолжали неинвазивную респираторную поддержку. При сохраняющейся кислородозависимости ($F_iO_2 > 0,4$), необходимой для достижения целевых уровней транскутанной сатурации ($SpO_2 = 90-94 \%$), стойком респираторном ацидозе ($pH \leq 7,20$) осуществляли перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Также проводили посиндромную терапию.

Выраженность органной дисфункции оценивали с помощью шкалы nSOFA (Wynn J., Polin R., 2018). Тяжесть состояния новорожденных оценивали, используя шкалу NTISS, которая отражает агрессивность мероприятий интенсивной терапии (Gray J.E. et al., 1992). Для анализа использовали самые плохие показатели, зарегистрированные на этапе исследования.

Для оценки инвазивности инфузионной терапии и гемодинамической поддержки, направленной на поддержание оптимального сердечного выброса, анализировали объем введенной жидкости, водный баланс и рассчитывали вазоактивно-инотропный индекс (Dilli D. et al., 2019).

Вазоактивно-инотропный индекс = дофамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + адреналин (мкг/кг/мин) · 100 + норадреналин (мкг/кг/мин) · 100

С целью оценки агрессивности мероприятий интенсивной терапии оценивали индекс инвазивности искусственной вентиляции лёгких (Шмаков А.Н., 2020):

$$\text{Индекс инвазивности ИВЛ} = 3800 / [(PIP - PEEP) \cdot f \cdot pCO_2]$$

В качестве первичной точки исхода оценивали 28-дневную летальность. Суррогатными точками исхода были продолжительность ИВЛ и длительность лечения в ОРИТ. Под благоприятным исходом подразумевали отсутствие каких-либо осложнений и полное выздоровление. О неблагоприятном исходе говорили при наличии осложнений, необходимости длительной искусственной вентиляции лёгких и продолжительном лечении в ОРИТ и в случае смерти новорождённого.

2.5. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Проверку данных на соответствие закону о нормальном распределении проводили с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В связи с тем, что распределение первичных данных было ненормальным, количественные признаки представлены в виде интерквартильного размаха [LQ–HQ] и медианы (Me). Показатели количественных признаков представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для оценки статистической значимости различий частот применяли метод Пирсона с указанием коэффициента согласия χ^2 . Оценку различий порядковых и шкальных значений выполняли по методу Уилкоксона с указанием коэффициента Z .

Для определения зависимостей между показателями использовали дисперсионный анализ, кросс-табуляцию и метод многомерного моделирования (анализ Монте–Карло). Диагностическая значимость факторов риска была оценена посредством бинарной классификации с применением операционных характеристических кривых (ROC-анализ). Количественная интерпретация выполнялась посредством расчета площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC).

Параметрические результаты ROC-анализа отражали с указанием стандартной ошибки, уровня значимости, 95 %-го доверительного интервала (95% ДИ). Для статистически значимых моделей с AUC более 0,6 устанавливали критическое значение по методу Йодена (индекс Йодена), соответствующее оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Отношение шансов влияния фактора на событие было рассчитано с использованием метода Кокрена с указанием уровня значимости, коэффициента согласия χ^2 , чувствительности и специфичности.

Уровень статистической значимости в исследовании был определен как $p < 0,05$. Математические модели для прогнозирования исхода разработаны с использованием метода множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. СТРУКТУРА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В МЕРОПРИЯТИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Установлено, что в исследуемой выборке, наиболее частой причиной респираторного дистресса был респираторный дистресс-синдром новорождённых, который имел место у 95 (53%) детей. Второе место занимала асфиксия в родах, которая была диагностирована в 55 (31%) случаях. Внутриамниотическая инфекция выявлена у 11 (6%) новорождённых, а пневмония – у 5 (3%) детей. Транзиторное тахипноэ в качестве основного диагноза было зарегистрировано у 6 (3%) новорождённых, а синдром аспирации мекония – у 8 (4%) пациентов (рисунок 2).

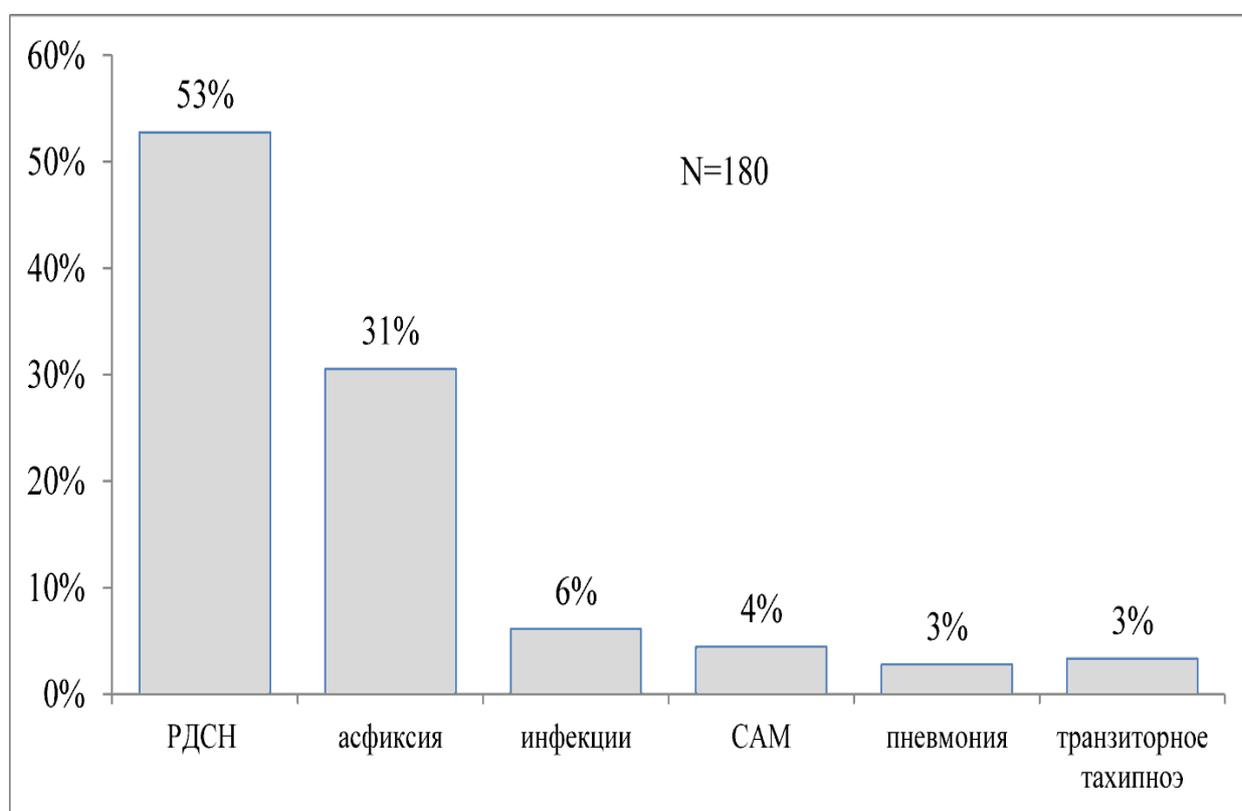


Рисунок 2 – Структура респираторного дистресса у новорождённых

При оценке исходов респираторного дистресса выявили, что летальность в общей выборке пациентов, составила 3,3%. Все шесть умерших детей находились в группе пациентов с осложненным течением заболевания, в то время как в группе с неосложненным течением их не было (6,2% от всех новорожденных с осложненным течением РД, $p = 0,001$).

При оценке частоты и структуры осложнений в родах в зависимости от основного диагноза какой-либо статистически значимой зависимости выявлено не было ($p > 0,05$). Общая частота осложнений в родах составила 47 (0-54) %. Чаще всего имели место такие осложнения, как умеренная/тяжелая преэклампсия (44%). Эклампсия была зарегистрирована лишь в 4% случаев (таблица 2).

Таблица 2 – Осложнения в родах в зависимости от основного диагноза

Диагноз	N	Осложнения родов					
		Всего осложнений	Преэклампсия	Эклампсия	УГИ	ЭГП	Отслойка плаценты
Респираторный дистресс-синдром	95	48	22 (46%)	1 (2%)	4 (8%)	14 (29%)	7 (15%)
Асфиксия	55	23	8 (34,8%)	1 (4,3%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)	1 (4,3%)
Внутриамниотическая инфекция	11	6	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	1 (17%)
Синдром аспирации мекония	8	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Транзиторное тахипноэ новорожденного	6	4	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)
Пневмония	5	3	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Вся выборка	180	85 (100%)	37 (44%)	3 (4%)	12 (14%)	24 (28%)	9 (11%)
Значимость различий (p)		0,269*	0,316**				

p — значение согласно: * - критерия Хи- квадрат, ** - теста Монте-Карло (5000 симуляций)

При анализе зависимостей между основным диагнозом и сроком гестации установлено, что связь срока гестации и диагноза статистически значима при $p < 0,001$. Синдром аспирации мекония чаще имел место у доношенных новорожденных, в то время как у детей с меньшим гестационным возрастом преобладала внутриамниотическая инфекция (таблица 3).

Таблица 3 – Основной диагноз в зависимости от срока гестации

Диагноз	N	Срок гестации, недели
Респираторный дистресс-синдром новорождённых	95	30,6 [28,4; 33,2]
Асфиксия в родах	55	32 [29; 34,8]
Внутриамниотическая инфекция	11	31 [28,2; 36,3]
Синдром аспирации мекония	8	40,15 [39,8; 40,58]
Транзиторное тахипноэ новорождённых	6	37,3 [35,5; 38,65]
Пневмония	5	35 [34; 39]
Вся выборка	180	31,8 [29; 34,5]
Значимость различий (p)*		< 0,001

*p** - значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

Максимальные оценки по шкале nSOFA были у детей с пневмонией и внутриамниотической инфекцией (ВАИ), что свидетельствовало о наличии выраженной полиорганной дисфункции. Именно этим новорожденным потребовалась более длительная ИВЛ. Максимальная длительность лечения в ОРИТН была у новорожденных с РДСН и ВАИ, а минимальная – у детей с ТТН.

Установлено наличие статистически значимой связи между оценкой по шкале Апгар на первой минуте и основным диагнозом ($p < 0,001$). Самые низкие оценки на первой минуте были при асфиксии в родах и синдроме аспирации мекония.

Максимальная оценка по шкале Апгар на первой минуте зарегистрирована при транзиторном тахипноэ новорождённого. Зависимость между оценкой по шкале Апгар на пятой минуте и основным диагнозом статистически значима ($p < 0,001$). Минимальная оценка на пятой минуте зарегистрирована при асфиксии, максимальная – при транзиторном тахипноэ новорождённого и внутриутробной пневмонии (таблица 4).

Таблица 4 – Зависимость между оценкой по шкале Апгар и основным диагнозом

Диагноз	N	Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы
Респираторный дистресс-синдром новорождённых	94	6 [4; 7]	7 [6; 7]
Асфиксия в родах	55	4 [3; 5]	6 [5,5; 7]
Внутриамниотическая инфекция	11	6 [4,5; 7]	7 [6; 8]
Синдром аспирации мекония	8	4,5 [3,25; 6]	7 [5,8; 7]
Транзиторное тахипноэ новорождённых	6	7 [6,3; 7]	8 [8; 8]
Пневмония	5	6 [3; 7]	8 [6; 8]
Вся выборка	180	5 [4; 7]	7 [6; 7]
Значимость различий (p)*		< 0,001	

*p** - значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

При оценке степени тяжести респираторного дистресса установлена статистически значимая связь между оценками по шкалам Сильвермана–Андерсен ($p < 0,001$) и Даунса ($p < 0,001$). У недоношенных новорождённых наиболее тяжёлое течение респираторного дистресса было характерно на фоне пневмонии и асфиксии. У доношенных детей наиболее выраженные клинические проявления респираторного дистресса имели место при синдроме аспирации мекония (таблица 5).

Таблица 5 – Степень тяжести респираторного дистресса в зависимости от основного заболевания

Диагноз	N	Оценка по шкале Сильвермана–Андерсена, баллы	Оценка по шкале Даунса, баллы
Респираторный дистресс-синдром	95	4 [3; 6]	0 [0; 0]
Асфиксия	55	6 [3,5; 6]	0 [0; 0]
Синдром аспирации мекония	11	0 [0; 0]	4 [2,75; 4,5]
Транзиторное тахипноэ новорождённых	8	0 [0; 0,75]	3,5 [0,75; 4,75]
Внутриутробная инфекция	6	4 [1; 5,5]	0 [0; 0]
Пневмония	5	6 [0; 8]	0 [0; 6]
Значимость различий (p)*		< 0,001	< 0,001

*p** - значение согласно дисперсионного анализа Краскела - Уоллиса

РЕЗЮМЕ:

1. Наиболее частой причиной респираторного дистресса у новорожденных является респираторный дистресс-синдром (53%), в то время как транзиторное тахипноэ новорожденного и неонатальная пневмония встречались лишь в 3% случаев.
2. У недоношенных новорожденных самой частой причиной респираторного дистресса были РДСН на фоне внутриамниотической инфекции и асфиксия в родах, у доношенных – синдром аспирации мекония.

3.2. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ

Обследовано 176 новорождённых. В зависимости от основного заболевания, явившегося причиной развития респираторного дистресса, все новорожденные были разделены на IV группы: I – респираторный дистресс-синдром новорожденных (n = 98); II – инфекции, специфичные для перинатального периода (n = 16); III – синдром аспирации мекония (n = 8) и IV – асфиксия (n = 54).

У детей с РДСН имели место самые низкие показатели медианы массы тела при рождении и гестационного возраста, а у пациентов с САМ – самые высокие. Минимальные оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте были у детей с асфиксией. Максимальные оценки по шкале Сильвермана–Андерсен были у детей с инфекциями и асфиксией (таблица 6).

Максимальные оценки по шкале nSOFA были у детей с инфекциями, специфичными для перинатального периода, что свидетельствовало о наличии выраженной полиорганной дисфункции, всем им потребовалась более длительная ИВЛ. Максимальная длительность лечения в ОРИТ была у новорожденных с РДСН и инфекцией, а минимальная – у пациентов с САМ.

Таблица 6 – Характеристика пациентов в зависимости от основного заболевания (N = 176)

Характеристики	РДСН (1) (n = 98)	Инфекция (2) (n = 16)	САМ (3) (n = 8)	Асфиксия (4) (n = 54)	P
Мальчики Девочки	60 (61,2%) 38 (38,8%)	11 (68,8%) 5 (31,2%)	4 (50%) 4 (50%)	32 (59,3%) 22 (40,7%)	> 0,05
Масса тела, г	1540 (990; 1930)	1900 (1380; 260)	3120 (2870; 3420)	1600 (1000; 2120)	P ₁₋₂ = 0,017 P ₁₋₃ < 0,001 P ₃₋₄ < 0,001
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	6,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,0; 7,0]	4,5 [2,5; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₄ = 0,008
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,5; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₄ = 0,004
Срок гестации, недели	31,0 [28,4; 33,4]	33,0 [29,0; 38,0]	40,2 [39,5; 40,8]	32,0 [29,0; 34,0]	P ₂₋₃ < 0,001 P ₃₋₄ < 0,001
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен, баллы	4,0 [3,0; 6,0]	5,0 [0,0; 8,0]	–	6,0 [4,0; 7,0]	P ₁₋₃ < 0,001 P ₁₋₄ < 0,045 P ₂₋₃ = 0,019 P ₃₋₄ < 0,001
Оценка по Даунс, баллы	0	0	4,0 [2,5; 5,0]	0	P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001 P ₃₋₄ < 0,001
Оценка по pSOFA, баллы	2,0 [0,0; 4,0]	4,0 [0,0; 6,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]	> 0,05
Длительность ИВЛ, часы	40,67 [0,0; 290,0]	127,8 [42,5; 332,0]	47,5 [22,1; 93,7]	65,4 [18,0; 220,0]	> 0,05
Длительность лечения в ОРИТН, сутки	10,5 [6,0; 28,0]	8,0 [7,0; 32,0]	5,0 [4,5; 9,5]	9,0 [5,0; 16,0]	P ₁₋₃ < 0,013 P ₂₋₃ = 0,032

Отношение SpO₂/FiO₂ было снижено во всех группах, однако минимальные показатели были у детей с инфекцией, что явилось статистически значимым по сравнению с пациентами с РДСН и САМ (таблица 7).

Медиана SpO₂ во всех группах были более 93%, однако показатели в группе новорожденных с инфекциями были самыми низкими, что явилось статистически значимым. Парциальное давление кислорода и концентрация бикарбоната в венозной крови были низкими во всех группах, что указывает на смешанные компенсированные изменения кислотно-основного состояния разной степени выраженности. Гиперлактатемия отмечалась у всех пациентов,

но в большей степени была выражена у детей с САМ.

Таблица 7 – Клинико-лабораторный статус в первые сутки лечения в ОРИТ в зависимости от основного заболевания (N = 176)

Параметры	РДСН (1) (n = 98)	Инфекция (2) (n = 16)	САМ (3) (n = 8)	Асфиксия (4) (n = 54)	P
SpO ₂ , %	95 [92; 97]	93 [91; 96]	95 [92; 96]	94 [93; 96]	P ₁₋₂ = 0,027
Среднее АД, мм рт. ст.	38,0 [34,0; 42,0]	45,0 [42,0; 59,0]	46,5 [38,5; 52,5]	36,0 [33,0; 43,0]	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,014 P ₂₋₄ < 0,001
pH	7,35 [7,31; 7,38]	7,33 [7,24; 7,38]	7,36 [7,30; 7,38]	7,35 [7,31; 7,39]	> 0,05
рvO ₂ , мм рт. ст.	51,1 [40,6; 61,5]	52,2 [50,2; 67,7]	56,6 [47,7; 67,3]	51,8 [43,8; 68,3]	> 0,05
рvCO ₂ , мм рт. ст.	33,8 [27,0; 37,9]	31,3 [28,6; 36,4]	30,3 [26,9; 36,2]	32,3 [28,3; 35,5]	> 0,05
НСО ₃ , ммоль/л	18,4 [17,2; 20,1]	19,4 [18,7; 20,3]	17,2 [13,6; 18,3]	18,0 [16,7; 19,4]	P ₁₋₄ = 0,004 P ₂₋₃ = 0,003
ВЕ, ммоль/л	-7,0 [(-5,3); (- 9,5)]	-6,7 [(-5,6); (- 10,8)]	8,5 [(-6,4); (-10,8)]	7,8 [(-6,0); (-9,6)]	P ₁₋₃ = 0,008 P ₁₋₄ = 0,01 P ₂₋₃ = 0,02 P ₂₋₄ = 0,023
Лактат, ммоль/л	2,91 [2,1; 4,2]	2,4 [1,9; 3,9]	5,5 [4,8; 8,1]	2,9 [2,3; 3,9]	P ₁₋₃ = 0,013 P ₂₋₃ = 0,02
Глюкоза, ммоль/л	3,2 [2,6; 4,2]	4,2 [3,2; 5,4]	3,6 [2,9; 4,6]	3,9 [2,9; 4,9]	P ₁₋₂ = 0,03
Гемоглобин, г/л	164,5 [144; 185]	176 [172; 187]	162 [144; 182]	186 [171; 201]	P ₁₋₂ = 0,03
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	11,1 [8,7; 14,5]	12,7 [11,0; 20,1]	16,4 [8,2; 18,9]	12,8 [10,0; 20,3]	> 0,05
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	232 [188; 290]	264 [227; 307]	222,5 [203,0; 317,5]	220 [183; 319]	> 0,05
С-реактивный белок, мг/л	0,43 [0,1; 1,8]	1,8 [1,5; 3,2]	1,65 [0,84; 6,9]	2,0 [0,8; 4,0]	P ₁₋₂ = 0,016 P ₁₋₃ = 0,025
Общий белок, г/л	45,7 [40,0; 52,3]	52,0 [42,3; 57,0]	55,5 [51,4; 60,8]	47,3 [39,0; 57,0]	P ₁₋₂ = 0,014 P ₁₋₃ = 0,004
Аланинамино трансфераза, МЕ/л	9,0 [5,0; 16,0]	11,9 [6,2; 31,0]	22,8 [14,8; 115,5]	13,2 [8,0; 25,0]	P ₁₋₃ = 0,004
Аспаратамин отрансфераза, МЕ/л	48,7 [35,0; 70,0]	46,6 [27,0; 67,0]	98,2 [60,8; 163,3]	54,0 [32,0; 91,9]	P ₁₋₃ = 0,016
SpO ₂ /FiO ₂	173,7 [132,4; 238,5]	137,2 [107,5; 218,7]	168,4 [135,2; 193,5]	184,4 [146,0; 218,8]	> 0,05

У новорождённых с САМ отмечался выраженный лейкоцитоз, максимальный уровень С-реактивного белка отмечался у детей с асфиксией, что

явилось статистически значимым. Из биохимических показателей обращает на себя внимание увеличение ферментативной активности аспаратаминотрансферазы у детей с САМ, что можно расценивать как последствие перенесённой перинатальной гипоксии.

При оценке влияния агрессивности мероприятий интенсивной терапии на исход заболевания установлено, что у детей с оценкой по шкале NTISS более 25 баллов статистически значимо увеличиваются длительность искусственной вентиляции лёгких, продолжительность лечения в ОРИТ, частота осложнений и летальных исходов (таблица 8).

Таблица 8 – Влияние агрессивности мероприятий интенсивной терапии в первые сутки лечения в ОРИТ на исход (N = 176)

Исход	Оценка по шкале NTISS менее 25 баллов (n = 83)	Оценка по шкале NTISS более 25 баллов (n = 93)	P
Длительность искусственной вентиляции лёгких, часы	13 [0; 52]	164 [49; 521]	< 0,001
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	6 [4; 11]	15 [8; 34]	< 0,001
Наличие осложнений, абс. число (%)	25 (30,1)	81 (87,1)	< 0,001
Летальный исход	0 (0)	6 (3%)	0,019

Объём инфузионной терапии у детей с РДСН и инфекциями, специфичными для перинатального периода был статистически значимо выше по сравнению с показателями новорожденных с САМ ($p = 0,01$ и $p = 0,019$; соответственно), что обусловлено меньшим сроком гестации.

Максимальные показатели вазопрессорно-инотропного индекса были у новорожденных с инфекцией, специфичной для перинатального периода, что явилось статистически значимо выше по сравнению с показателями других групп (таблица 9).

Таблица 9 – Мероприятия интенсивной терапии в первые сутки лечения в зависимости от основного заболевания (N = 176)

Параметры	РДСН (1) (n = 98)	Инфекция (2) (n = 16)	САМ (3) (n = 8)	Асфиксия (4) (n = 54)	P
Объём инфузии, мл/кг	80,0 [75,0; 90,0]	89,1 [80,0; 92,0]	70,0 [60,0; 80,0]	80,0 [69,2; 98,0]	P ₁₋₃ = 0,01 P ₂₋₃ = 0,019
Вазопрессорно-инотропный индекс, баллы	0 [0; 0]	2,5 [0,0; 10,0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	P ₁₋₂ = 0,046 P ₂₋₃ = 0,046
FiO ₂	0,3 [0,25; 0,35]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,25; 0,3]	P ₁₋₂ = 0,001 P ₂₋₄ = 0,002
Положительное давление на вдохе, см H ₂ O	18,0 [12,0; 21,0]	20,0 [18,0; 22,0]	20,5 [20,0; 22,0]	20,0 [18,5; 23,0]	P ₁₋₂ = 0,022 P ₁₋₄ = 0,003
Положительное давление в конце выдоха, см H ₂ O	6,0 [6,0; 6,0]	5,0 [5,0; 5,5]	5,0 [5,0; 5,8]	6,0 [5,0; 6,5]	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,004 P ₂₋₄ = 0,017

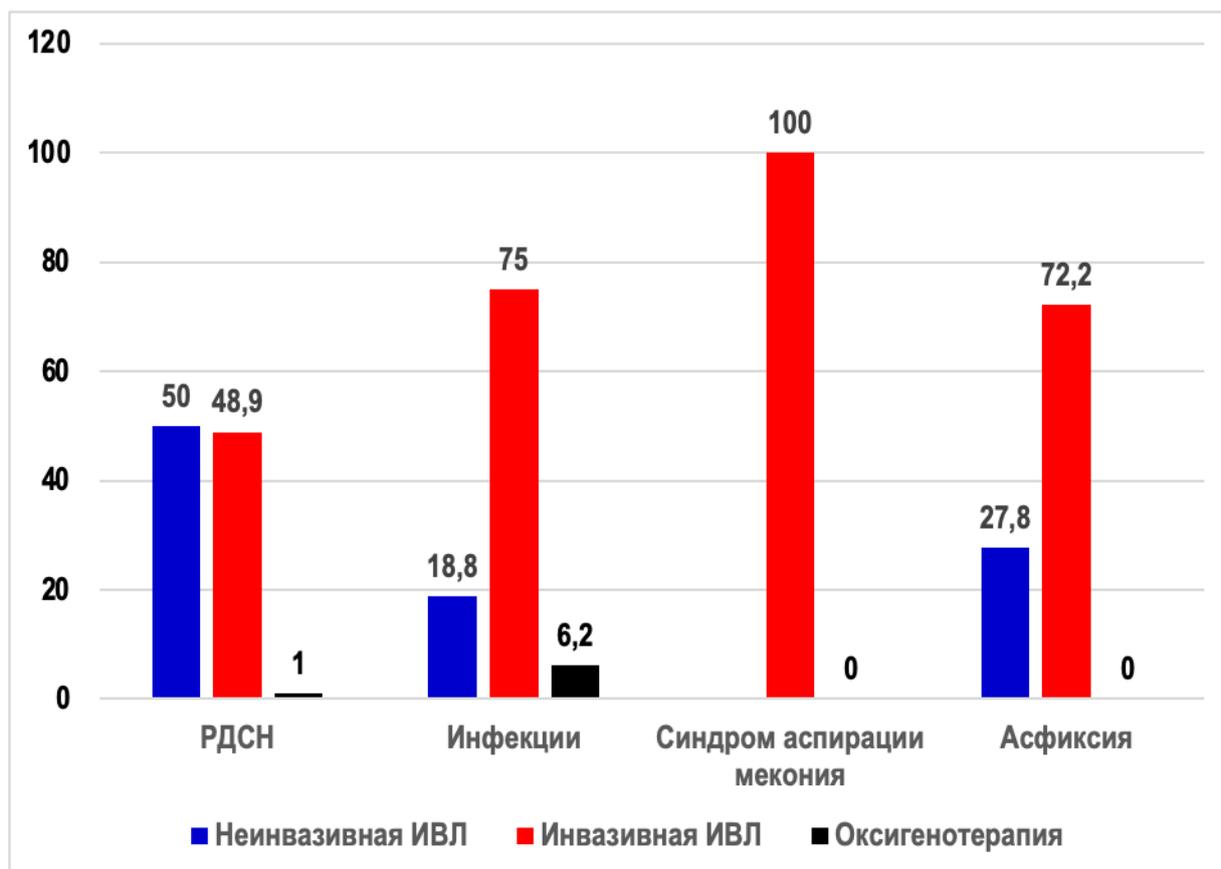


Рисунок 3 – Респираторная поддержка в родильном зале.

Инвазивная РП в родильном зале проводилась 107 (60,8%) новорожденным, статистически значимые различия между группами

отсутствовали, однако, при САМ она была в 100% случаев, при интранатальной асфиксии и инфекциях, специфичных для перинатального периода – у 72,2% и 75% пациентов соответственно (рисунок 3).

В первые сутки лечения в ОРИТН у детей с САМ инвазивную респираторную поддержку применяли в 100% случаев, при интранатальной асфиксии – в 81,5% и при инфекциях – у 68,8% пациентов (рисунок 4).

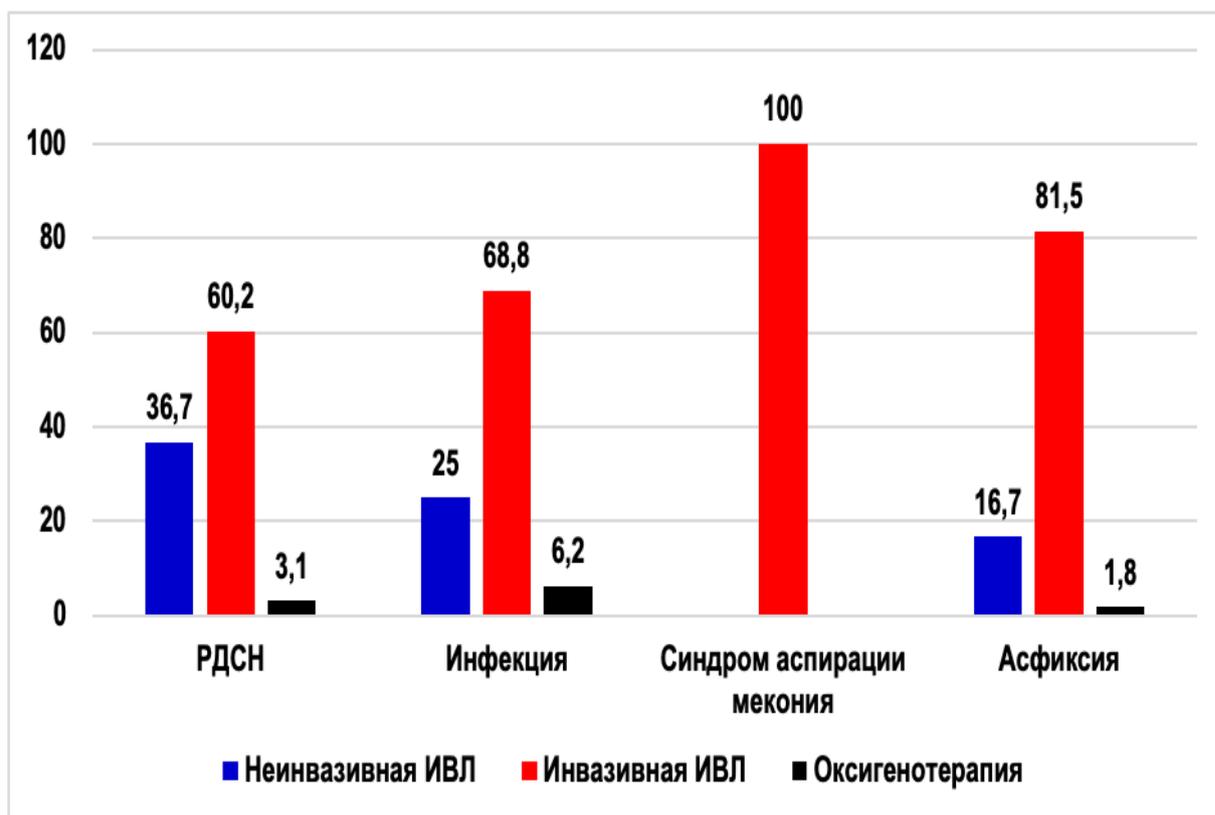


Рисунок 4 – Респираторная поддержка в первые сутки лечения в ОРИТ

В связи с тем, что при РДСН потребность в инвазивной ИВЛ возникла более чем у 50% детей (как в родильном зале, так и в первые сутки лечения в ОРИТН), была предпринята попытка выявить факторы, являющиеся маркерами необходимости применения более агрессивного варианта респираторной поддержки.

Установлено, что основными из них являются: масса тела при рождении, срок гестации, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах и оценка по шкале Сильвермана–Андерсен (таблица 10).

Таблица 10 – Прогностическая значимость клинического статуса при оценке тяжести состояния, свидетельствующей о необходимости проведения инвазивной ИВЛ у новорожденных с РДСН (N=98)

Показатели	AUC ROC	P	Индекс Йодена	Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность
Масса тела, г	0,851	<0,001	0,644	1395	88,8	75,5
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	0,808	<0,001	0,557	5	82,2	73,5
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	0,741	<0,001	0,477	6	84,4	63,2
Срок гестации, недели	0,840	<0,001	0,599	30,55	84,4	75,5
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен, баллы	0,763	0,001	0,464	3	82	64,4

Масса тела при рождении менее 1395 г и срок гестации меньше 30,55 недель являются основными факторами, определяющими необходимость проведения инвазивной ИВЛ у детей с РДСН (таблица 11).

Таблица 11 – Отношение шансов при оценке вероятности проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких у детей с РДСН (N = 98)

Показатель	Отношение Шансов	95% ДИ
Масса тела < 1395 г	25,3	8,15; 78,7
Срок гестации < 30,55 недель	15,5	5,5; 43,0
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте < 5 баллов	12,8	4,74; 34,6
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте < 6 баллов	9,3	3,46; 25,3
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен < 3 баллов	8,3	3,2; 21,2

У детей с РДСН выявлены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между оценками по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, длительностью ИВЛ, продолжительностью лечения в ОРИТ и исходом заболевания (таблица 12).

Для пациентов с САМ были характерны прямые корреляционные зависимости между наличием осложнений в родах, необходимостью трансфузии эритроцитов и исходом заболевания. У новорожденных с инфекциями, специфичными для перинатального периода, имели место прямые корреляционные зависимости между продолжительностью ИВЛ, дефицитом оснований, объемом инфузии в первые сутки и трансфузией эритроцитов,

которые были статистически значимыми. При асфиксии выявлены сильные обратные корреляционные зависимости между оценками по шкалам Сильвермана–Андерсен, Апгар на пятой минуте, концентрацией С-реактивного белка в крови и исходом.

Таблица 12 – Корреляционная зависимость между клинико-лабораторным статусом, мероприятиями интенсивной терапии и исходом заболевания в зависимости от основного заболевания (N = 176)

Группа	Параметры	R	P
РДСН (n = 98)	Оценка по Апгар на первой минуте / Длительность ИВЛ	- 0,58	< 0,001
	Оценка по Апгар на первой минуте / Длительность лечения в ОРИТ	- 0,49	< 0,001
	Оценка по Апгар на первой минуте / Исход	-0,47	< 0,001
	Оценка по Апгар на пятой минуте / Длительность ИВЛ	- 0,49	< 0,001
	Оценка по Апгар на пятой минуте / Длительность лечения в ОРИТ	- 0,46	< 0,001
Инфекции (n = 16)	Масса тела при рождении / длительность ИВЛ	0,599	0,01
	Осложнения в родах / длительность ИВЛ	0,601	0,013
	Длительность безводного периода / длительность ИВЛ	- 0,757	< 0,001
	Дефицит оснований / длительность ИВЛ	0,811	< 0,001
	Объём инфузии в первые сутки / длительность ИВЛ	0,55	0,02
	Трансфузия эритроцитов / длительность ИВЛ	0,52	0,046
Синдром аспирации мекония (n = 8)	Наличие осложнений в родах / Исход	0,736	0,037
	Трансфузия эритроцитов / Исход	0,748	0,032
Асфиксия (n = 54)	Оценка по шкале Апгар на пятой минуте / исход	- 0,687	0,003
	Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен / исход	- 0,616	0,01
	С-реактивный белок / Исход	0,604	0,022

РЕЗЮМЕ:

1. Респираторный дистресс-синдром новорожденных, асфиксия в родах, синдром аспирации мекония и инфекции являются основной причиной тяжёлого течения респираторного дистресса у новорожденных, что требует проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких.
2. Масса тела при рождении менее 1395 г и срок гестации меньше 30,55 недель являются предикторами тяжёлого течения респираторного дистресса и необходимости применения инвазивной респираторной поддержки.

3.3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И МЕРОПРИЯТИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЁННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ

Исследуемая когорта из 155 новорожденных детей была разделена на 2 группы в зависимости от срока гестации. В I группу включено 120 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 34 недель, во II – 35 поздних недоношенных детей (срок гестации = 34 – 36 (6/7) недель). Характеристика обследованных новорожденных детей представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Общая характеристика ранних и поздних недоношенных

Показатели/ Гестационный возраст	1 группа (n=120)	2 группа (n=35)	P (Mann-Whitney U test)
Масса тела при рождении, г	1322 [900; 1680]	2155 [1870; 2390]	0,00001
Рост, см	39 [35; 42]	46 [44; 47]	0,00001
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы	5 [4; 6]	6 [5; 7]	0,0003
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы	6 [6; 7]	7 [6; 8]	0,0004
Срок гестации, недели	30 [27; 32]	35 [34; 35]	0,00001
Оценка по Сильверману–Андерсен, баллы	5 [3; 7]	4 [3; 5]	0,001
Оценка по nSOFA, баллы	3 [0; 5]	2 [0; 4]	0,006
Длительность ИВЛ, часы	263 [14; 338]	63 [2; 66]	0,006
Длительность лечения в ОРИТН, дни	20 [6; 32]	8 [4; 9]	0,00001

При сравнении оценок по шкале Апгар установлено, что как через одну минуту, так и через 5 минут медиана имела статистически значимые различия между группами, при этом у детей II группы (поздние недоношенные), она была выше. Оценка по шкале Апгар через 5 минут после рождения, равная трём баллам и менее, свидетельствующая о наличии тяжелой интранатальной асфиксии в группе ранних недоношенных, выявлена у 3 (2,5%) детей, в то время как во второй группе таких пациентов не было, хотя статистически значимые различия отсутствовали.

Медиана оценки по шкале Сильвермана–Андерсен в I группе составила 5 баллов, что оказалось статистически значимо выше, чем во второй (4 балла). Аналогичные результаты были получены и при оценке степени выраженности полиорганной дисфункции по шкале nSOFA (3 vs 2; $p = 0,006$), что указывало на более тяжелое состояние пациентов этой группы.

Медиана длительности ИВЛ в первой группе пациентов составила 263 часа, что является статистически значимым при сравнении со второй – 63 часа. Длительность ИВЛ 168 часов и более отмечалась в 48 случаях, что составило 31% среди всех недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом.

В I группе отмечалось 45 (37,5%) случаев пролонгированной ИВЛ (табл. 15), что статистически значимо выше, чем во второй – 3 (8,6%) ($p = 0,0005$). Длительность лечения в ОРИТ была также статистически значимо выше в I группе (20 против 8 дней). Клинико-лабораторные характеристики новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ представлены в таблице 14.

Показатели SpO_2 и частота сердечных сокращений не имели статистически значимых различий между группами. При анализе АД в изучаемых группах выявлено, что в 1 группе систолическое артериальное давление (сАД), диастолическое (дАД) и среднее АД статистически были значимо ниже, чем во 2 группе.

Артериальная гипотензия в первые сутки жизни зарегистрирована у 19 (12,2%) недоношенных детей: 18 (15%) пациентов в первой группе и 1 (2,8%) ребёнок – во второй, различия явились статистически значимыми ($p=0,04$, точный метод Фишера). Показатели газового состава и КЩС крови, уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина статистически значимых различий между группами не имели.

При анализе корреляционных зависимостей между уровнем лактата и значениями шкалы nSOFA, АД и диуреза достоверных корреляционных взаимосвязей не выявлено. Отмечена отрицательная корреляция между уровнем лактата и pH ($R = -0,24$; $p = 0,007$); концентрацией лактата и бикарбоната

пуповинной крови ($R = -0,35$; $p < 0,001$).

В первый день лечения пациентов в ОРИТ выявлено статистически значимое снижение уровня белка в первой группе детей по сравнению со второй (таблица 14).

Таблица 14 – Клинико-лабораторные характеристики новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ

Параметры / Срок гестации	1 группа (n = 120)	2 группа (n = 35)	P
SpO ₂ в 1-й день жизни, %	94 [92; 96]	95 [93; 98]	0,1
ЧСС в 1-й день жизни, уд/мин	148 [137; 158]	142 [130; 152]	0,07
сАД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	54 [48; 58]	59 [54; 64]	0,0003
дАД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	29 [24; 33]	33 [28; 36]	0,006
Среднее АД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	37 [32; 42]	41 [37; 45]	0,005
pH венозной крови в 1-й день жизни	7,34 [7,31; 7,39]	7,35 [7,3; 7,4]	0,8
pO ₂ венозной крови в 1-й день жизни, мм рт. ст.	56 [42; 59]	62 [43; 70]	0,2
pCO ₂ венозной крови в 1-й день жизни, мм рт. ст.	32,2 [27,8; 36,4]	31 [26; 37]	0,3
HCO ₃ венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	19 [17; 20]	18 [17; 20]	0,9
BE венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	7,5 [5,2; 9,6]	6,9 [5,8; 8,6]	0,6
Лактат венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	3,4 [2,2; 3,9]	3,7 [2,4; 5,2]	0,2
Гемоглобин в 1-й день, г/л	169 [146; 190]	173 [159; 201]	0,4
Лейкоциты в 1-й день жизни, x 10 ⁹ /л	13,6 [8,6; 15,4]	13,5 [11; 16]	0,1
Тромбоциты в 1-й день жизни, x 10 ⁹ /л	244 [179; 289]	299 [201; 389]	0,02
C-реактивный белок в 1-й день жизни, мг/л	2,65 [0,15; 3]	2,1 [0,1; 2,73]	0,6
Прокальцитонин в 1-й день жизни, нг/мл	2,8 [0,12; 1,5]	16,8 [0,56; 33]	0,2
Общий белок в 1-й день жизни, г/л	44,5 [38; 50]	52,6 [46; 58]	0,00003
Аланинаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л	16,2 [5; 17,5]	25 [8; 28]	0,01
Аспартатаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л	60 [33; 69]	67 [32; 87]	0,2

Уровень аланинаминотрансферазы оказался статистически значимо ниже в первой 1 группе (таблица 14). Превышение референсных значений (более 31 ЕД/Л) в 1 группе детей отмечалось в 20 случаях (16,6%), во второй – в 7 (20%)

случаях, различия статистически не значимы.

Установлена положительная, статистически значимая корреляция между уровнем аланинаминотрансферазы и оценкой по шкале nSOFA ($R = 0,25$; $p = 0,002$); концентрацией АЛТ и уровнем лактата ($R = 0,3$; $p = 0,001$). Отрицательная корреляционная зависимость была выявлена между уровнями лактата и бикарбоната ($R = 0,3$; $p = 0,007$), степенью выраженности гиперлактатемии и диурезом в первые сутки ($R = -0,17$; $p = 0,02$), что подтверждает его роль как маркера гипоперфузии.

Статистически значимых различий по уровню аспартатаминотрансферазы между группами не было, однако значения выше верхнего референсного значения (более 75 ЕД/Л) в первой группе пациентов отмечены у 6 (5%) детей, а во второй – у 3 (8,6%) пациентов ($p = 0,3$, точный метод Фишера).

Основные мероприятия интенсивной терапии изложены в таблице 15. Медиана объема волемической нагрузки в первые сутки жизни в I группе составила 89, а во второй – 70 мл/кг/сутки, что явилось статистически значимым. По уровню почасового диуреза, гидробаланса и катехоламинового индекса статистически значимых различий не получено. Диурез составил 3,6 – 3,1 мл/кг/час и находится в пределах допустимых значений.

Инотропно-вазопрессорную поддержку проводили 45 (29%) недоношенным детям: 40 (33,3%) пациентам I группы и 5 (14,3%) – второй, выявленные различия статистически значимые ($p = 0,02$, точный метод Фишера). В I группе медиана вазотропно-инотропного индекса составила 11,2 [5; 12,5], во II – 8,6 [5; 10], различия статистически значимые ($p=0,03$, тест Манна – Уитни). Выявлена положительная корреляционная взаимозависимость между значениями VIS и PIP ($R = 0,2$; $p=0,02$), оценкой по шкале nSOFA ($R = 0,53$; $p < 0,001$).

Медианы положительного давления на вдохе в первой и второй группах составили 19 и 17 см H₂O соответственно, а РЕЕР – 6,2 и 5,8 см H₂O, различия между группами статистически незначимые. Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси в первые сутки терапии поддерживалась на безопасном

уровне: в I группе медиана составила 0,3, а во II – 0,28; различия статистически значимые (таблица 15).

Таблица 15 – Мероприятия интенсивной терапии у новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ

Параметры/ Гестационный возраст	1 группа Me [LQ; UQ] (n=120)	2 группа Me [LQ; UQ] (n=35)	P
ИТ в 1-й день, мл/кг	89 [80; 98]	70 [60; 80]	0,0001
Диурез в 1-й день, мл/кг	3,6 [2,3; 4,5]	3,1 [2; 4,1]	0,11
Гидробаланс в 1-й день %	61 [13; 100]	65,7 [29; 100]	0,5
Катехоламиновый индекс, баллы	11,2 [5; 12,5]	8,6 [5; 10]	0,05
FiO ₂ в 1-й день жизни, %	0,3 [0,25; 0,4]	0,28 [0,21; 0,3]	0,037
РIP в 1-й день жизни, мм рт. ст.	19 [18; 22]	17 [12; 21]	0,11
РЕЕР в 1-й день жизни, мм рт. ст.	6,2 [5,5; 6]	5,8 [6; 6]	0,6
Дотация энергетических субстратов, кКал	38 [28; 49]	42,4 [28; 51]	0,7
Индекс оксигенации в 1-й день	318 [260; 368]	358 [300; 447]	0,02

Индекс оксигенации в первый день жизни у детей I группы оказался статистически значимо ниже, чем во II группе (318 против 358), что может указывать на более тяжелые респираторные расстройства, однако корреляционные взаимосвязи между индексом оксигенации и оценкой по шкале Сильвермана–Андерсен отсутствовали.

Характеристика респираторной поддержки в родильном зале представлена в таблице 16. Неинвазивная респираторная поддержка (NIPPV и CPAP) статистически значимо чаще использовалась в первой группе, чем во второй. Инвазивная респираторная поддержка статистически значимо чаще применялась у детей I группы ($p = 0,03$, точный метод Фишера).

Таблица 16 – Респираторная поддержка в родильном зале

Вид РП	I группа (n = 120)	II группа (n = 35)	P (точный тест Фишера)
nCPAP	33 (27,5%)	14 (40%)	0,1
NIPPV	18 (15%)	1 (2,8%)	0,04
CPAP	6 (5%)	7 (20%)	0,01
Неинвазивная респираторная поддержка, всего	57 (47,5%)	22 (62,9%)	0,08
АС	18 (15%)	4 (11,4%)	0,4
SIMV	40 (33,3%)	6 (17,1%)	0,04
Инвазивная респираторная поддержка, всего	58 (48,3%)	10 (28,6%)	0,03

Анализ респираторной поддержки в ОРИТН представлен в таблице 17, статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 17 – Респираторная поддержка в ОРИТН

Вид РП	1 группа (n=120)	2 группа (n=35)	P (точный метод Фишера)
NCRAP	7	1	0,4
NIPPV	25	10	0,3
CPAP	10	6	0,1
Неинвазивная респираторная поддержка, всего	42	17	0,1
АС	20	5	0,5
SIMV	46	10	0,2
Инвазивная респираторная поддержка, всего	66	15	0,14

РЕЗЮМЕ:

1. У ранних недоношенных новорожденных отмечается более тяжелое течение респираторного дистресса, что подтверждается более высокими оценками по шкале nSOFA и требует более длительной ИВЛ и госпитализации в ОРИТН.
2. Ранние недоношенные новорожденные в большей степени склонны к развитию артериальной гипотонии, требующей медикаментозной гемодинамической поддержки.
3. Для обеспечения оптимального газообмена ранним недоношенным новорожденным чаще требовалось проведение инвазивной ИВЛ.

3.4. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ

На основании показателей, представленных в таблице 18, основными неблагоприятными факторами осложнений РД оказались низкая масса тела при рождении 1160 (890-1750), сниженный гестационный возраст – 30 (27-32) недель, низкие показатели оценки по Апгар на 1 и 5 минуте (5 (4-6) и 6 (5-7) в сравнении с группой новорожденных без осложнений).

Неблагоприятное течение и исход РД у новорожденных были ассоциированы с более длительной респираторной поддержкой (162,7 против 18 часов) и

продолжительным лечением в ОРИТ, которое составило 15 (8-36) суток, что было более чем в 2 раза выше, чем в группе новорождённых без осложнений.

Таблица 18 – Характеристика исследуемых новорожденных

Показатель	Значение показателей в группах		P
	Благоприятный исход n = 83	Неблагоприятный исход n = 97	
Масса тела при рождении, г	1930 [1660; 2530]	1160 [890; 1750]	0,000
Длина тела, см	45 [42; 28]	39 [35; 44]	0,000
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллы	6 [5; 7]	5 [4; 6]	0,000
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллы	7 [6; 7]	6 [5; 7]	0,000
Срок гестации, недели	34 [32; 35]	30 [27; 32]	0,000
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен, баллы	3 [2; 5]	5,5 [4; 7]	0,000
Оценка по шкале nSOFA, баллы	0 [0; 2]	4 [2; 6]	0,000
Длительность ИВЛ, часы	18 [0; 55,3]	162,7 [40,8; 540]	0,000
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	6 [5; 10]	15 [8; 36]	0,000
Длительность безводного промежутка, часы	0 [0; 0,1]	0 [0; 1,845]	0,355
Многоплодная беременность, к-во пациенток (%)	26 (31,3%)	13 (13,4%)	0,04
Терапевтические мероприятия в родильном зале, к-во детей (%)	72 (86,7%)	91 (93,8%)	0,001
Летальный исход, к-во детей (%)	0	6 (6,2%)	0,001

В группе новорождённых с осложнениями РД чаще проводились мероприятия по первичной стабилизации состояния в родильном зале, частота которых составила 93,8% (в группе сравнений 86,7% ($p < 0,05$)).

При оценке клинико-лабораторного статуса установлено, что у новорождённых с неблагоприятным исходом РД уже в родильном зале и в первые сутки лечения в ОРИТ отмечались более высокие показатели частоты сердечных сокращений и низкие – систолического и среднего артериального давления, что явилось статистически значимым по сравнению с пациентами, у которых имел место благоприятный исход заболевания.

У детей с осложнённым течением РД обращают на себя внимание более высокая концентрации С-реактивного белка (1,5 против 0,67 мг/л; $p = 0,004$), которая превышала показатели группы пациентов с благоприятным исходом

более чем в 2 раза, и низкие уровни общего белка в плазме крови (44 против 50,3 г/л), что явилось статистически значимым (таблица 19).

Таблица 19 – Клинико-лабораторные характеристики новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ

Показатель	Значение показателей в группах		Р
	Благоприятный исход n = 83	Неблагоприятный исход n = 97	
SpO ₂ в 1-й день жизни, %	95 [93; 97]	94 [92; 96]	0,3
ЧСС в 1-й день жизни, уд/мин	141 [128; 150]	148 [139; 159]	0,000
Систолическое АД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	58 [52; 67]	53 [48; 59]	0,000
Диастолическое АД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	30 [27; 36]	30 [24; 35]	0,135
Среднее АД в 1-й день жизни, мм рт. ст.	40 [36; 45]	38 [30,5; 43]	0,002
рН венозной крови в родильном зале	7,259 [7,185; 7,332]	7,26 [7,209; 7,306]	0,8
рН венозной крови в 1-й день жизни	7,357 [7,31; 7,39]	7,35 [7,29; 7,39]	0,66
рО ₂ в родильном зале, мм рт. ст.	52,2 [42,5; 70]	50,8 [39,6; 61,1]	0,228
рО ₂ в 1-й день жизни, мм рт. ст.	53,1 [42,5; 69,9]	51,45 [43,8; 60,5]	0,24
рСО ₂ венозной крови в родильном зале, мм рт. ст.	40,75 [31,8; 52,5]	40,4 [33; 50,9]	0,94
рСО ₂ венозной крови в 1-й день жизни, мм рт. ст.	32,8 [26,7; 36,1]	33,1 [28,3; 38,9]	0,216
НСО ₃ венозной крови в родильном зале, ммоль/л	18,3 [16; 20,6]	18,5 [16,6; 20,2]	0,698
НСО ₃ венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	18,2 [16,7; 19,9]	18,6 [17,1; 20,1]	0,354
ВЕ в родильном зале, ммоль/л	8,7 [6,1; 10,7]	7,3 [5,9; 10,2]	0,137
ВЕ венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	7,0 [4,9; 8,7]	7,45 [5,3; 9,6]	0,176
Лактат венозной крови в родильном зале, ммоль/л	3,9 [2,41; 6,3]	3,7 [2,75; 5,05]	0,647
Лактат венозной крови в 1-й день жизни, ммоль/л	2,9 [2,2; 4,4]	3,145 [2,2; 4,4]	0,675
Гемоглобин в 1-й день жизни, г/л	174 [155; 194]	173 [149; 190]	0,284
Лейкоциты в 1-й день жизни, х 10 ⁹ /л	12,6 [9,7; 18,3]	12,0 [8,7; 16,7]	0,26
Тромбоциты в 1-й день жизни, х 10 ⁹ /л	243 [190; 311]	224 [180; 287]	0,158
С-реактивный белок в 1-й день жизни, мг/л	0,67 [0,1; 1,82]	1,5 [0,26; 3,7]	0,004
Прокальцитонин в 1-й день жизни, нг/мл	0,215 [0,16; 0,405]	0,39 [0,121; 7,43]	0,372
Общий белок в 1-й день жизни, г/л	50,3 [44; 56,4]	44 [39; 52,7]	0,001
Аланинаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л	10,9 [5,9; 21]	10,9 [6,6; 22,6]	0,519
Аспаратаминотрансфераза в 1-й день жизни, ЕД/л	51,8 [36,4; 74,9]	49,7 [34,1; 85,7]	0,732

Выявлена положительная корреляционная зависимость слабой силы между оценкой по шкале Сильвермана–Андерсен и напряжением углекислого газа в венозной крови ($r = 0,35$, $p = 0,045$).

Таблица 20 – Мероприятия интенсивной терапии в первые сутки лечения

Показатель	Благоприятный исход (n = 83)	Неблагоприятный исход (n = 97)	P
Инфузионная терапия (мл/кг/сутки)	73 (69-80)	90 (80-100)	0,000
Диурез в 1-й день, мл/кг	3,17 [2,0; 4,3]	3,1 [2,0; 4,4]	0,894
Гидробаланс в 1-й день	75 [36; 98]	44 [11; 100]	0,075
Катехоламиновый индекс, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 7]	0,000
FiO ₂ %	0,3 [0,21; 0,34]	0,3 [0,25; 0,4]	0,07
PIP см вод. ст.	19 [12; 21]	20 [18; 22]	0,012
PEEP см вод. ст.	6 [6; 6]	6 [5; 6]	0,753
Калораж в 1-й день ккал/кг/сутки	29 [27; 50]	37,7 [28; 50]	0,4
Отношение SpO ₂ /FiO ₂	193 [133,7; 288]	166,7 [130,5; 202,4]	0,02
Индекс инвазивности ИВЛ	320 [277; 438]	317 [243; 368]	0,074

Сравнительная оценка мероприятий интенсивной терапии у новорожденных в первые сутки лечения в ОРИТ в зависимости от исхода РД выявила, что дети с неблагоприятным течением нуждались в более агрессивной инфузионной терапии (90 против 73 мл/кг; $p = 0,000$) и инотропно-вазопрессорной поддержке, использовании более высоких значений давления на вдохе, при этом отношение SpO₂/FiO₂ у них было значительно ниже по сравнению с пациентами с благоприятным исходом – 193 vs 166,7; $p = 0,02$ (таблица 20).

С помощью ROC-анализа установлено, что максимальной прогностической значимостью в отношении исхода обладают такие показатели клинического статуса, как масса тела при рождении, срок гестации, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, оценки по шкале Сильвермана–Андерсен и шкале nSOFA (таблица 21).

Одномерные модели, основанные на мероприятиях интенсивной терапии, имели примерно одинаковую точность, однако потребность в проведении искусственной вентиляции легких с AUC равным 0,81 (чувствительность 63,5%), уступала по чувствительности объему волемиической поддержки в первые сутки лечения в ОРИТ (AUC=0,77, чувствительность 68,7%).

Таблица 21 – Прогностическая значимость показателей клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии при оценке вероятности неблагоприятного исхода

Показатели	Значимость показателей					
	Площадь под кривой	p	J индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность	Специфичность
Масса тела, г	0,80	0,000	0,550	< 1475,00	88,0	66,0
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	0,71	0,000	0,413	< 5	66,3	75,0
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	0,68	0,000	0,369	< 6	72,3	64,6
Срок гестации, недели	0,80	0,000	0,498	< 31	87,9	61,8
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен, баллы	0,73	0,000	0,408	> 4	79,4	61,4
Оценка по шкале pSOFA, баллы	0,74	0,000	0,379	> 3	58,3	79,5
ЧСС, ударов/минуту	0,66	0,000	0,262	> 136	80,4	45,8
Среднее АД, мм рт. ст.	0,68	0,000	0,249	< 54	65,1	59,8
Общий белок, г/л	0,64	0,001	0,252	< 43,4	76,8	48,4
Инфузия в первый день жизни	0,77	0,000	0,531	> 80,5	68,7	84,3
Катехоламиновый индекс	0,67	0,000	0,331	> 1,5	44,2	88,9
Отношение SpO ₂ /FiO ₂ в первый день жизни	0,60	0,020	0,204	< 179,57	56,6	63,8
Отношение SpO ₂ /FiO ₂ на 2-е сутки жизни	0,73	0,000	0,368	< 186,38	70,6	66,2
Необходимость проведения инвазивной ИВЛ	0,81	0,000	0,48	> 109,75	63,5	84,3

Увеличивают вероятность неблагоприятного исхода респираторного дистресса такие показатели как масса тела при рождении менее 1475 г – в 14,2 [95% ДИ: 6,4; 30,9] раза, срок гестации менее 31 недели – в 11,8 [95% ДИ: 5,4; 25,7] раз, объем инфузионной терапии в 1 сутки более 80, 5 мл/кг – в 11,8 [95% ДИ: 5,7; 24,6] раз, отношение SpO₂/FiO₂ в первый день жизни менее 180 в 2,2 [95% ДИ: 1,2; 4,1] раза, необходимость проведения ИВЛ – в 9,4 [95% ДИ: 4,5;

19,3] раза, катехоламиновый индекс больше 1,5 в 6,3 [95% ДИ: 2,8; 14,1] раза, а оценка по шкале Сильвермана–Андерсен больше 4 баллов – в 6,1 [95% ДИ: 3,2; 11,9] раз (таблица 22).

Таблица 22 – Отношение шансов при оценке вероятности неблагоприятного исхода

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ
Масса тела < 1475 г	14,2	6,4:30,9
Оценка по шкале Апгар на 1 ^{-й} минуте < 5 баллов	5,9	3,1: 11,3
Оценка по шкале Апгар на 5 ^{-й} минуте < 6 баллов	4,7	2,5: 8,9
Срок гестации < 31 недели	11,8	5,4: 25,7
Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен > 4 баллов	6,1	3,2: 11,9
Оценка по шкале nSOFA > 3	5,4	2,8: 10,6
ЧСС > 136 ударов/минуту	3,5	1,8: 6,8
АД ср. < 54 мм рт. ст.	2,7	1,5: 5,1
pH в родильном зале < 7,2	1,2	0,54: 2,8
Общий белок в 1-й день жизни, < 43,4 г/л	3,1	1,6: 5,9
Объём волемиической нагрузки в 1 ^{-й} день жизни > 80,5 мл/кг	11,8	5,7: 24,6
Катехоламиновый индекс > 1,5	6,3	2,8: 14,1
Отношение SpO ₂ /FiO ₂ в первый день жизни < 179,57	2,2	1,2: 4,1
Необходимость проведения инвазивной ИВЛ	9,4	4,5: 19,3
Отсутствие энтерального питания в первые сутки жизни	6,5	3,3: 12,8

С целью прогнозирования неблагоприятного исхода РД у новорожденных с помощью метода логистической множественной регрессии было создано несколько математических моделей, базирующихся на оценке тяжести состояния пациента. С практической точки зрения максимальный интерес для расчета вероятности неблагоприятного течения респираторного дистресса и потребности в эскалации интенсивной терапии, представляет модель, включающая в себя три признака: массу тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 1 минуте и по шкале органной дисфункции nSOFA (таблица 23).

Таблица 23 – Независимые признаки, отражающие вероятность развития неблагоприятного исхода у новорожденных с респираторным дистрессом

Переменные в уравнении	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Р
Масса тела при рождении	- 0,001	0,000	27,842	0,000
Оценка по Апгар на 1 мин	-0,288	0,110	6,892	0,009
Оценка по nSOFA	0,332	0,082	16,335	0,000
Константа	3,284	0,785	17,504	0,000

Вероятность неблагоприятного исхода РД = $1 / [1 + e^{-(3,284 + 0,332 \times n\text{SOFA} - 0,001 \times \text{масса тела при рождении} - 0,288 \times \text{оценка по шкале Апгар на первой минуте})}]$

Данная формула является логистической функцией, с помощью которой линейная комбинация факторов риска трансформируется в вероятность возникновения события в диапазоне значений от 0 до 1. При этом вероятность возникновения неблагоприятного течения РД, возрастает с приближением показателя к единице.

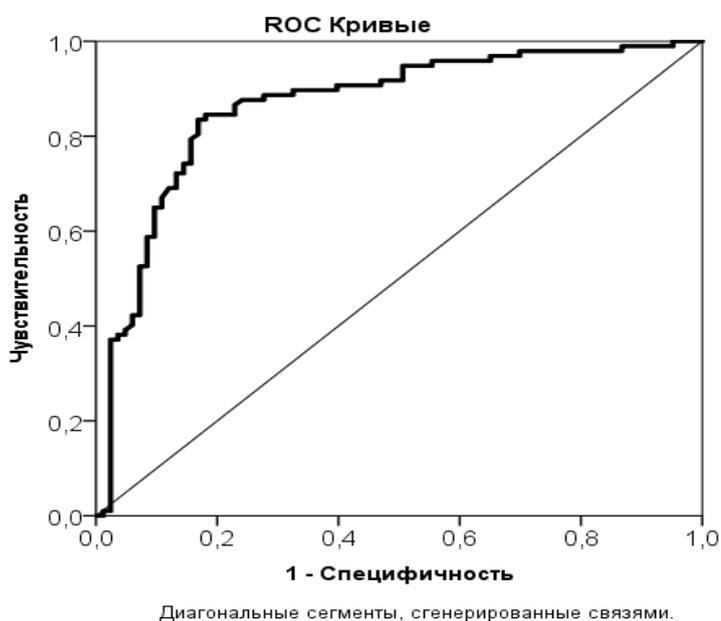


Рисунок 5 – Прогностическая значимость математической модели для оценки вероятности неблагоприятного исхода респираторного дистресса у новорожденных

Оценка эффективности модели продемонстрировала ее высокую прогностическую мощь при определении вероятности неблагоприятного исхода РД, при этом AUC ROC составила 0,865 ($p = 0,0001$); чувствительность = 84,5%, специфичность = 82%, точность 86% (рисунок 5).

***Клинический случай №1.** Доношенная девочка, масса тела при рождении 3700 г, рост – рост – 52 см срок гестации 40 6/7 недель. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте – 6 и 7 баллов, соответственно.*

Длительность безводного периода 5 часов 15 минут. Состояние при рождении крайне тяжелое за счёт дыхательных нарушений, обусловленных аспирацией светлых околоплодных вод, умеренной неврологической симптоматики в структуре перенесённой внутриутробной гипоксии, интранатальной асфиксии.

Сразу после рождения выполнена санация верхних дыхательных путей, получены светлые околоплодные воды. В связи с нерегулярным дыханием начата ИВЛ через лицевую маску аппаратом «Neoriff» со следующими параметрами: $FiO_2 = 0,21$, $PIP = 20$ см H_2O , $PEEP = + 5,0$ см H_2O ; $f = 40$ /минуту.

К 4 минуте жизни восстановилось самостоятельное регулярное дыхание, однако сохранялось умеренное втяжение подреберий на вдохе, жесткий оттенок дыхания, влажные и крепитирующие хрипы в лёгких, в связи с чем принято решение начать инвазивную искусственную вентиляцию лёгких аппаратом «Neoriff» ($FiO_2 = 0,21$, $PIP = 20$ см H_2O , $PEEP = + 5,0$ см H_2O ; $f = 40$ /минуту). При санации ТБД получены светлые, пенистые околоплодные воды в небольшом количестве. Перевод в ОРИТН в крайне тяжелом состоянии на фоне ИВЛ с заданными параметрами в транспортном кузове через двадцать пять мин после рождения.

По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови на момент поступления в ОРИТН отмечался декомпенсированный смешанный ацидоз, гиперлактатемия ($pH = 7,05$; $pCO_2 = 53$ мм рт. ст.; $pO_2 = 39$ мм рт. ст.; $HCO_3 = 11,2$ ммоль/л; $BE = -15,8$ ммоль/л; лактат = $12,1$ ммоль/л). Оценка по шкале $nSOFA = 0$ баллов.

В динамике отмечено регрессирование нарушений газообмена и оксигенации, снижение уровня лактата в крови, нормализация показателей газового и КОС крови ($pH = 7,32$; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.; $pO_2 = 52$ мм рт. ст.; $HCO_3 = 20,6$ ммоль/л; $BE = -5,5$ ммоль/л; лактат = 6 ммоль/л).

В последующем состояние ребёнка стабилизировалось, отмечено восстановление спонтанного эффективного дыхания, через 7 часов 10 минут

пациент успешно экстубирован. На седьмые сутки жизни ребёнок переведён на пост совместного пребывания с мамой в удовлетворительном состоянии, выписан на 10 день жизни.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Неонатальная аспирация амниотической жидкости и слизи.

Сопутствующий: Внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная во время родов. Средняя и умеренная асфиксия при рождении. Другие уточненные нарушения, возникшие в перинатальном периоде (болевого синдром, купирован).

Малая аномалия развития сердца.

Осложнение: Дыхательная недостаточность (разрешение).

Исход: полное выздоровление.

По данным модели вероятность неблагоприятного исхода = 10%.

$$\text{Вероятность неблагоприятного исхода РД} = 1 / [1 + e^{-(3,284 + 0,332 \times 0 - 0,001 \times 3700 - 0,288 \times 6)}] = 0,10489 (10,5\%)$$

Клинический случай №2. Недоношенный мальчик, масса тела при рождении 1440 г, рост – рост – 39 см срок гестации 29 недель. Оперативное родоразрешение путём кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте – 7 и 8 баллов, соответственно. Длительность безводного периода 44 часа 15 минут. Состояние при рождении крайне тяжелое за счёт дыхательных нарушений, глубокой недоношенности, начата неинвазивная респираторная поддержка (CPAP, $FiO_2 = 0,3$; PEEP = 6,5 см H_2O). Ребенок переведен в ОРИТН, где продолжена неинвазивная респираторная поддержка, начато парентеральное питание. В динамике (через 3,5 часа после рождения) отмечено прогрессирование явлений дыхательной недостаточности, параметры ИВЛ увеличены, эндотрахеально введён экзогенный сурфактант («Куросурф», 200 мг/кг), отмечена относительная стабилизация состояния. Спустя 10 часов состояние стало резко ухудшаться, ребенок переведен на ИВЛ, диагностирован правосторонний пневмоторакс, выполнено дренирование правой плевральной полости. Через 1 час отмечено ослабление дыхания с левой стороны, на рент-

генограмме диагностирован левосторонний напряженный пневмоторакс, выполнено дренирование левой плевральной полости. С целью коррекции гемодинамических нарушений проводилась постоянная инфузия кардиотонических препаратов (адреналин, до 1 мкг/кг/минуту; допамин 5 мкг/кг/мин, добутамин 10 мкг/кг/мин). Для купирования декомпенсированного метаболического ацидоза применяли 0,25М раствор натрия гидрокарбоната. Учитывая наличие синдрома утечки воздуха, ребёнок был переведён на высокочастотную осцилляторную ИВЛ. Несмотря на проводимую терапию, сохранялся значительный сброс воздуха по дренажам, выраженная гипоксемия, отмечалось прогрессирующее явление недостаточности кровообращения, присоединился геморрагический синдром (желудочно-кишечное кровотечение, ВЖК III степени с обеих сторон). С целью коррекции коагулопатии и анемии тяжелой степени выполнены трансфузии свежесзамороженной плазмы и отмытых эритроцитов. В последующие часы отмечено прогрессирование явления синдрома полиорганной недостаточности, по данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови сохранялся декомпенсированный смешанный ацидоз (рН 7,08 → 6,86, рСО₂ 50,4 → 84,6 мм рт. ст., рО₂ 85,3 → 47,6 мм рт. ст., ВЕ = -14,8 → 18,6 ммоль/л, НСО₃ 13,1 → 10,5 ммоль/л). Оценка по шкале pSOFA= 10 баллов.

Спустя двое суток после рождения по ЭКГ-монитору зарегистрирована остановка сердца, расширенная сердечно-лёгочная реанимация (непрямой массаж сердца, ИВЛ 100% кислородом мешком Амбу, внутривенное введение раствора адреналина) в течение тридцати минут без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Недоношенность 29 недель. ОНТ соответствует сроку гестации. РДСН. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС тяжелой степени. ВЖК III степени с обеих сторон.

Осложнение: Двухсторонний пневмоторакс, интерстициальная эмфизема легких. Геморрагический синдром, легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Сердечно-

сосудистая недостаточность ПБ, синдром высокой легочной гипертензии.

Сопутствующий диагноз: Внутриутробная инфекция неуточненная.

Кардиопатия: открытое овальное окно, открытый артериальный проток.

Исход: смерть.

По данным модели вероятность неблагоприятного исхода = 95,8%.

$$\text{Вероятность неблагоприятного исхода РД} = 1 / [1 + e^{-(3,284 + 0,332 \times 10 - 0,001 \times 1440 - 0,288 \times 7)}] = 0,958 = 95,8\%$$

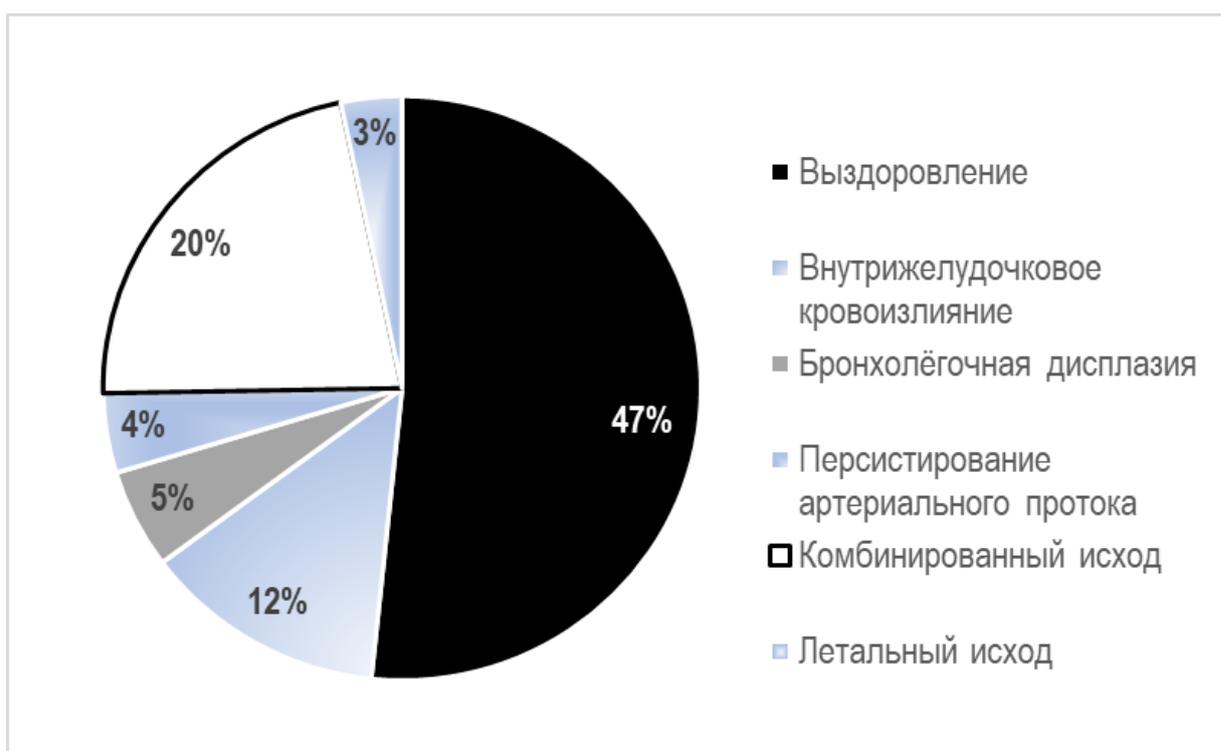


Рисунок 6 – Исходы респираторного дистресса у новорождённых

При анализе исходов заболевания установлено, что наиболее часто имел место благоприятный исход заболевания и полное выздоровление (47%). Среди неблагоприятных исходов заболевания преобладали такие осложнения, как внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), комбинированный исход (сочетание двух и более осложнений) – 20%, бронхолёгочная дисплазия (5%) и гемодинамически значимое персистирование артериального протока – 4% (рисунок 6).

Ретинопатия новорождённых и синдром утечки воздуха встречались с одинаковой частотой (2%), самым редким осложнением основного заболевания

был некротический энтероколит, который имел место лишь в 1% случаев. Среди комбинированных исходов преобладало сочетание трёх осложнений тяжёлого респираторного дистресса: бронхолёгочной дисплазии, внутрижелудочкового кровоизлияния и гемодинамически значимого персистирования артериального протока.

Исходы заболевания в зависимости от основного диагноза представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Исходы заболевания в зависимости от основного диагноза

Диагнозы / Исходы	РДС (n = 95)	САМ (n = 8)	Асфиксия (n = 55)	ТТН (n = 6)	Пневмония (n = 5)	ВАИ (n = 11)
Здоров	45 (47,4%)	6 (75%)	25 (45,5%)	5 (83%)	2 (40%)	1 (9,1%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	12 (12,6%)	0 (0%)	7 (12,7%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (9,1%)
Бронхолёгочная дисплазия	7 (7,4%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Некротический энтероколит	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Ретинопатия недоношенных	3 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Персистирование артериального протока	3 (3,2%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,2%)
Синдром утечки воздуха	3 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Более двух осложнений	18 (18,9%)	0 (0%)	15 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,3%)
Перевод в другой стационар	2 (2,1%)	2 (25%)	1 (1,8%)	1 (17%)	1 (20%)	2 (18,2%)
Летальный исход	2 (2,1%)	0 (0%)	3 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
p*	0,081					

*p** – значение согласно тесту Монте-Карло (500 тыс симуляций)

Какая-либо значимая связь между основным диагнозом и исходом заболевания отсутствовала. Перивентрикулярная лейкомаляция и хронические заболевания дыхательной системы изолированно не встречались ни в одном случае.

Выявлено, что связь длительности искусственной вентиляции лёгких и исходом заболевания статистически значима ($p < 0,001$). Максимальная

длительность респираторной поддержки отмечалась при бронхолёгочой дисплазии и комбинированном исходе (наличие двух и более заболеваний). Минимальная продолжительность ИВЛ была характерна для пациентов с полным выздоровлением.

Зависимость между длительностью лечения в ОРИТН и исходом заболевания также была статистически значимой ($p < 0,001$). Максимальная длительность лечения в ОРИТН была при бронхолёгочой дисплазии, некротическом энтероколите и комбинированном исходе. При благоприятном исходе заболевания без развития осложнений продолжительность лечения была минимальной (таблица 25).

Таблица 25 – Исход заболевания в зависимости от длительности ИВЛ и лечения в ОРИТН

Исход	N	Длительность ИВЛ, ч	Длительность лечения в ОРИТН, сутки
Выздоровление	83	17 [0; 52,8]	6 [5; 10]
Внутрижелудочковое кровоизлияние	22	36,6 [14,7; 121,5]	9,5 [6,25; 11,5]
Бронхолёгочная дисплазия	9	706 [204,4; 864]	36 [30; 51]
Персистирование артериального протока	7	42,5 [19,5; 81,25]	7 [4; 7,5]
Ретинопатия недоношенных	3	146 [129,3; 251,5]	22 [17,5; 28]
Синдром утечки воздуха	3	96 [56,7; 127]	11 [6; 12]
Некротический энтероколит	1	332 [332; 332]	32 [32; 32]
Более двух осложнений	36	348,2 [61,25; 598,475]	31,5 [12,8; 44]
Перевод в другой стационар	9	297,5 [132; 1426,3]	16 [13; 61]
Летальный исход	6	227,1 [161,9; 326]	10,5 [7; 14,8]
Вся выборка	179	52 [12,5; 242]	10 [6; 19]
Значимость различий (p)*		< 0,001	< 0,001

Анализ исходов заболевания у ранних и поздних недоношенных представлен в таблице 26. Длительная ИВЛ (более 168 часов) статистически значимо чаще требовалась пациентам первой группы (относительный риск (ОР) — 4,4, 95% интервал достоверности (ИД) 1,4-13,2, $z = 2,6$, $p = 0,009$).

Остальные исходы не имели статистически значимых различий между

группами. В тоже время следует отметить, что из 9 случаев БЛД, 7 отмечались в подгруппе детей длительной ИВЛ (ОР – 5,8, 95% ИД 1,3-26,9, $z = 2,3$, $p = 0,024$). А из 6 летальных исходов в первой группе, 3 произошли в подгруппе пролонгированной ИВЛ (ОР – 1,7, 95% ИД 0,35 – 8, $z = 0,6$, $p = 0,5$).

Таблица 26 – Исход заболевания у ранних и поздних недоношенных

Исход	1 группа (n = 120)	2 группа (n = 35)	P (точный метод Фишера)
Длительная ИВЛ	45 (37,5%)	3 (8,6%)	0,0005
Бронхолегочная дисплазия	9 (7,5%)	-	0,09
Внутрижелудочковое кровоизлияние	18 (15%)	2 (5,7%)	0,1
Ретинопатия недоношенных	3 (2,5%)	-	0,5
Персистирующий артериальный проток	5 (4,2%)	-	0,3
Синдром утечки воздуха	2 (1,7%)	1 (2,8%)	0,6
Летальный исход	6 (5%)	-	0,2

РЕЗЮМЕ:

1. Для новорожденных с осложненным течением РД и высокой вероятностью неблагоприятного исхода характерны: низкая масса тела при рождении (менее 1475 г), срок гестации менее 31 недели, низкие оценки по шкале Апгар на первой минуте (менее 5 баллов) и высокие оценки по шкалам Сильвермана–Андерсен (более 4 баллов) и nSOFA (более 3 баллов), отражающие тяжесть РД и степень выраженности полиорганной дисфункции.
2. Необходимость проведения инвазивной ИВЛ, агрессивной инфузионной и инотропно-вазопрессорной поддержки при низких показателях отношения SpO_2/FiO_2 (менее 180) в первые сутки после рождения являются ранними маркерами неблагоприятного течения РД у новорожденных.
3. Предложенная математическая модель для оценки вероятности неблагоприятного исхода РД у новорожденных обладает высокой чувствительностью (84,5 %), специфичностью (82 %) и точностью (86 %) прогноза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Респираторный дистресс является одним из наиболее частых проявлений большинства критических состояний неонатального периода, однако, несмотря, на высокую частоту его встречаемости в клинической практике, летальность в нашем исследовании была достаточно мала и составила всего 3%, хотя по данным многих авторов показатели смертности при дыхательной недостаточности варьируют в большом диапазоне (от 0,21 до 57,3%) в зависимости от уровня развития здравоохранения в конкретной стране и срока гестации детей, включённых в исследования. Максимальные показатели внутрибольничной летальности отмечаются в Африке, Азии и на Ближнем Востоке (Tochie J.N. et al, 2024). По данным Fiawoo M. et al. (2024) внутрибольничная летальность при респираторном дистрессе новорожденных превышает 20% (Fiawoo M. et al., 2024).

Максимальная оценка по шкале nSOFA была у новорожденных с инфекциями, специфичными для перинатального периода, что подтверждает её высокую прогностическую значимость для оценки вероятности летального исхода у новорожденных с респираторным дистрессом, особенно если учесть, что одной из наиболее частых причин его развития является РДСН и сепсис (Абакарова Д.А. и соавт., 2024; Shi S. et al., 2022).

Нам не удалось встретить исследований, авторы которых бы использовали шкалу nSOFA для оценки тяжести органной дисфункции у новорожденных с РД. При этом, наиболее часто, для оценки тяжести состояния у новорожденных с дыхательной недостаточностью применяли шкалу SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension II). Ding S. et al. (2022), показали, что медианны баллов по SNAPPE-II сильно коррелировали с уровнем смертности от дыхательной недостаточности у новорожденных ($r = 0,895$, $p < 0,001$) (Ding S. et al., 2022). У исследуемых нами новорожденных,

прослеживалась аналогичная тенденция, медианные значения баллов по шкале nSOFA были выше в группе детей с осложненным течением РД.

По результатам нашего исследования оценка по шкале nSOFA более трёх баллов уже в первые сутки лечения в ОРИТ является надёжным маркером неблагоприятного течения респираторного дистресса в неонатальном периоде. Аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что оценка по шкале nSOFA > 3 баллов в 2,5 (ДИ 1,39–4,64, $p = 0,002$) раза повышает вероятность неблагоприятного исхода у новорожденного в критическом состоянии, получили П.И. Миронов и соавт. (2022).

Кроме того, нами выявлено, что вероятность осложнённого течения РД наиболее высока у новорожденных с массой тела при рождении менее 1395 г, сроком гестации менее 30,5 недель, низкими оценками по шкале Апгар на первой минуте (менее 5 баллов) и высокими – по шкалам Сильвермана–Андерсен (более 4 баллов) и nSOFA (более 3 баллов), что сопоставимо с данными других авторов (Enyew E.F. et al., 2021; Wahabi H. et al., 2024).

Высокий уровень агрессивности мероприятий интенсивной терапии (оценка по шкале NTISS > 25 баллов) был ассоциирован с увеличением числа осложнений, более продолжительной ИВЛ и длительным лечением в ОРИТ, что подтверждено результатами исследований других авторов (Ковтун О.П. и соавт., 2022).

Нельзя не отметить, что два из пяти параметров шкалы Апгар (окраска кожи и дыхание) являются косвенными показателями респираторного статуса, поэтому низкие оценки по шкале Апгар также можно использовать как достоверные диагностические критерии респираторного дистресса.

При анализе зависимостей между основным диагнозом и оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минутах установлено, что минимальная оценка, свидетельствующая о тяжёлом состоянии ребёнка, как на первой, так и на пятой минутах, имела место при асфиксии в родах, в то время как максимальная чаще всего встречалась при транзиторном тахипноэ новорождённых и неонатальной пневмонии, что вероятнее всего, обусловлено тем, что они возникали у

доношенных новорождённых, которые не имели признаков поражения центральной нервной системы и первичного дефицита сурфактанта на фоне морфо-функциональной незрелости лёгких (Jha K. et al., 2022).

Наиболее тяжёлое течение респираторного дистресса отмечено у недоношенных новорождённых на фоне асфиксии и неонатальной пневмонии, в то время как у доношенных детей причиной тяжёлого респираторного дистресса чаще всего был синдром аспирации мекония который, по мнению других авторов, также является наиболее частой причиной тяжёлой гипоксемической дыхательной недостаточности (Monfredini C. et al., 2021).

T.W. Alfarwati et al. (2019), продемонстрировали, что низкие масса тела при рождении и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни чаще всего ассоциировались с развитием тяжёлых респираторных нарушений. Авторы отмечают, что у доношенных новорождённых с явлениями РД чаще имело место оперативное родоразрешение путём кесарева сечения, и регистрировался длительный безводный период, хотя статистически значимые различия между основной и контрольной группами новорожденных отсутствовали. Летальный исход РД имел место в 5,1% случаев (Alfarwati T.W. et al., 2019). Используется несколько клинических шкал для оценки тяжести респираторного дистресса у новорожденных. Tochie J.N. et al., (2024) отмечают, что наиболее цитируемой является шкала Сильвермана–Андерсен (Tochie J.N. et al., 2024). Нами установлено, что высокая оценка по этой шкале (более четырёх баллов) ассоциирована с увеличением напряжения углекислого газа в венозной крови, развитием осложнений и длительной инвазивной респираторной поддержкой. Hedstrom A.V. et al. (2018), также как и мы полагают, что оценка по шкале ≥ 5 баллов достоверно прогнозирует необходимость проведения респираторной поддержки (Hedstrom A.V. et al., 2018).

По результатам нашего исследования оценка по шкале Сильвермана–Андерсен составила 5,5 (4-7) баллов в группе новорожденных с осложненным течением, против 3 (2-5) баллов, в группе, где осложнений не было ($p=0,001$).

Важным прогностическим критерием в нашем исследовании оказался

показатель SpO_2/FiO_2 ниже 180. Несмотря на то, что инвазивные методы оценки оксигенации являются более точными, у новорожденных детей очень важным является использование неинвазивного непрерывного мониторинга, что позволяет существенно уменьшить риски различных повреждений. О том, что показатель SpO_2/FiO_2 является надежным, неинвазивным заменителем соотношения PaO_2/FiO_2 , позволяющим снизить необходимость забора проб артериальной крови для диагностики респираторного дистресса и подбора метода респираторной поддержки, сообщают и другие авторы (Khemani R.G. et al., 2015; Ballede L. et al. 2025).

Респираторная поддержка является основным методом лечения РД у новорождённых. По результатам представленного исследования инвазивная ИВЛ проводилась в 55,6% случаев, что представляется очень большим показателем и требует проведения мероприятий, направленных на более широкое внедрение методов неинвазивной ИВЛ в рутинную клиническую практику, поскольку именно она позиционируется как наиболее перспективный метод поддержания адекватного газообмена и оксигенации у данной категории пациентов, эффективность и безопасность которой доказана во многих исследованиях (Завьялов О.В. и соавт., 2020; Kaltsogianni O. et al., 2023). Это связано с тем, что длительная инвазивная ИВЛ ассоциирована с наличием острых и отдаленных осложнений, одним из которых является БЛД, особенно у недоношенных детей (Bancalari E. et al., 2015; Manley V.J. 2024).

Однако, с этих позиций крайне интересно исследование Gates Q. et al., которые проанализировав выборку из 20363 новорожденного, находившихся в 27 отделениях интенсивной терапии новорожденных, выявили, что неэффективность использования СРАР и потребность в инвазивной ИВЛ составила 69,0%, что сопоставимо с результатами нашего исследования. Наиболее значимым предиктором неэффективности СРАР были FiO_2 более 0,32, за которым следовали систолическое артериальное давление, парциальное давление кислорода (PaO_2), масса тела при рождении, диастолическое артериальное давление, срок гестации и сатурация гемоглобина кислородом –

SpO₂ (Gates Q. et al., 2025).

Более низкую потребность в инвазивной ИВЛ у недоношенных детей, которая составила 33,5%, выявили Yue G. et al., (2021). Согласно их данным, факторами, которые были независимо связаны с высокой вероятностью применения инвазивной ИВЛ у недоношенных детей, были: низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, малый гестационный возраст (очень недоношенный ребёнок), низкое систолическое и диастолическое артериальное давление, высокая частота дыхания, высокий уровень С-реактивного белка и персистирование артериального протока (Yue G. et al., 2021).

Следовательно, раннее выявление новорожденных, у которых неинвазивная респираторная поддержка окажется неэффективной и им потребуется инвазивная ИВЛ, позволит уменьшить риск возникновения синдромов утечки воздуха, бронхолегочной дисплазии и летальных исходов (Dargaville P.A. et al., 2016).

Максимальная длительность искусственной вентиляции лёгких была характерна для недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом и внутриамниотической инфекцией. Полученные данные подтверждаются и другими авторами (Rocha G. et al., 2018). Максимальная длительность респираторной поддержки и лечения в ОРИТ отмечалась при бронхолегочной дисплазии, некротическом энтероколите и наличии двух и более осложнений, при этом не вызывает сомнений, что как сам по себе основной патологический процесс, так и длительная ИВЛ могли стать причиной их развития и оказать негативное влияние на исход заболевания. ROC анализ подтвердил, что длительность инвазивной респираторной поддержки влияла на вероятность развития осложнений (AUC=0,817; 95% ДИ 0,750 - 0,920, при p=0,001) у новорожденных с РД. У. Тао и соавт (2022), показали, что не только низкая масса тела при рождении, гестационный возраст <32 недель, но и общая продолжительность оксигенотерапии больше 10 дней является предиктором развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных с РДСН (Tao Y. et al., 2022).

При оценке продолжительности респираторной поддержки в зависимости от основной причины респираторного дистресса статистически значимых различий между группами не получено, в то время как максимальная длительность лечения в ОРИТН была у пациентов с РДСН, а минимальная – у детей с САМ. Таким образом, недоношенные дети с проявлениями РДСН являются основной группой пациентов неонатальных ОРИТ, нуждающихся в длительном лечении, что подтверждается и другими исследователями (Fu M. et al., 2023).

Потребность в респираторной поддержке у доношенных новорожденных также крайне вариабельна и определяется не одинаковой частотой развития РД в зависимости от гестационного возраста. Самая высокая частота РД была у новорожденных со сроком гестации 37 недель (1,7%), постепенно снижаясь и достигая минимума к 39 неделе (0,6%), после чего происходило небольшое увеличение на 40 (0,7%) и 41 неделях (0,8%) (Jiang H. et al., 2025).

Одним из наиболее интересных результатов, полученных в рамках данного исследования, является то, что у новорожденных всех исследуемых групп, независимо от основного заболевания, отмечались выраженные метаболические нарушения, о чём свидетельствуют высокие значения дефицита оснований и гипокапния, в большей степени проявившиеся у детей с САМ и асфиксией. Уровень углекислого газа в венозной крови у всех новорожденных был крайне низким, что свидетельствует об избыточном уровне респираторной поддержки в большинстве случаев на фоне компенсаторного тахипноэ, обусловленного дефицитом оснований и особенностями метаболизма недоношенных новорожденных.

Максимальный уровень лактата в крови был отмечен при САМ, что отражает наличие перенесенной гипоксии тяжёлой степени, хотя нельзя не отметить, что, несмотря на наличие выраженных метаболических сдвигов, никто из детей не нуждался в инфузии симпатомиметиков, что вызывает некоторое удивление, поскольку по данным многих экспертов, лёгочная гипертензия и гемодинамические расстройства встречаются у большинства

пациентов с данным заболеванием и требуют проведения достаточно агрессивной гемодинамической поддержки. О перенесённой гипоксии свидетельствует также увеличение ферментативной активности печени, так уровень аспаратаминотрансферазы у новорожденных с САМ был статистически значимо выше по сравнению с детьми с РДСН. Аналогичную гипотезу о вторичном повреждении печени на фоне интранатальной гипоксии высказывают и другие авторы (Elsadek A.E. et al., 2021).

Дыхательные расстройства могут быть одним из первых проявлений сепсиса у новорожденных, что свидетельствует о необходимости поиска достоверных ранних маркеров, позволяющих диагностировать бактериальные инфекции, одним из которых является С-реактивный белок, который достаточно широко используется для ранней верификации инфекционного процесса у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом (Rego M.A. et al., 2010). В тоже время, нельзя не отметить, что на уровень С-реактивного белка у новорожденных влияют не только инфекционные агенты, но и многие другие факторы, включая срок гестации, способ родоразрешения и пол ребёнка (Herzlich J. et al., 2025).

В последние годы активно обсуждается вопрос о связи между перегрузкой жидкостью и развитием осложнений интенсивной терапии новорожденных, что подтверждается результатами и нашего исследования.

Объем инфузионной терапии, который получали новорожденные в нашем исследовании статистически значимо отличался в зависимости от нозологической формы РД, что, вероятнее всего, обусловлено разными сроками гестации пациентов. Нами выявлены сильные корреляционные зависимости между объёмом инфузии в первые сутки жизни и длительностью ИВЛ, а также продолжительностью лечения в ОРИТ у детей с пневмонией, ВАИ и ТТН, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии больших объёмов жидкости, вводимых парентерально, на исход заболевания у новорождённых, что сопоставимо с данными многих других авторов (Starr M.C. et al., 2022; Gattarello S. et al., 2025).

Более высокие объемы инфузионной терапии в группе новорожденных с осложненным течением РД (90 мл/кг/день против 70 мл/кг/день, $p=0,000$) требуют более тщательного составления инфузионной программы, так как перегрузка жидкостью у новорожденных существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов (Gattarello S. et al., 2025).

В нашем исследовании, объём волемиической нагрузки в первые сутки жизни ребёнка более 80,5 мл/кг увеличивает вероятность неблагоприятного течения РД в 11,8 раза, что обусловлено развитием застойной сердечной недостаточности на фоне перегрузки объёмом (Matsushita F.Y. et al., 2022; Weaver L.J. et al., 2023).

Мы, как и ведущие мировые эксперты, полагаем, что объём инфузионной терапии должен рассчитываться на основании принципов персонифицированной медицины с учётом индивидуальных особенностей течения патологического процесса, при этом приоритет надо отдавать рестриктивным стратегиям дотации жидкости (Starr M.C. et al., 2022).

Максимально агрессивная катехоламиновая поддержка в нашем исследовании потребовалась новорожденным с инфекцией, специфичной для перинатального периода, о чем свидетельствуют высокие показатели вазопрессорно-инотропного индекса, валидность которого была подтверждена как у доношенных, так и недоношенных детей (Joynt C. et al., 2018; Kharrat A. et al., 2022; Hari Gopal S. et al., 2023; Agakidou E. et al., 2024).

Одновременного назначения нескольких лекарственных средств, позволяющих обеспечить адекватную перфузию тканей и баланс давлений в системном и лёгочном круге кровообращения, требовали новорожденные перенесшие асфиксию. Диагностированный у них синдром малого сердечного выброса обусловлен несколькими факторами: дисфункцией миокарда желудочков, низкой преднагрузкой левого желудочка на фоне легочной гипертензии, а также вазоплегией, ассоциированной с перенесённой гипоксией (Joynt C. et al., 2018).

Установлено, что для новорожденных с осложнённым течением РД

характерны более высокие показатели частоты сердечных сокращений и низкие – систолического и среднего артериального давления на фоне высоких концентраций С-реактивного белка и низкого уровня общего белка в плазме крови, что, вероятнее всего, было связано с тем, что неблагоприятное течение и исходы РД чаще отмечались у недоношенных новорожденных с клинико-лабораторными признаками инфекций, специфичных для перинатального периода, у которых, по мнению Dempsey E.M., артериальная гипотензия наблюдается в 15-50 % случаев (Dempsey E.M., 2017). Аналогичные результаты были получены и другими авторами, свидетельствующими о клинической и прогностической значимости уровня С-реактивного белка с целью своевременной верификации инфекционного процесса у новорождённых с дыхательной недостаточностью (Rego M. et al., 2010; Omran A. et al., 2021). Также как и С. Сао et al. (2024), мы считаем, что уровень С-реактивного белка может быть полезным инструментом для оценки тяжести состояния пациента, однако, его следует интерпретировать только с учётом всех показателей клинико-лабораторного статуса и индивидуальных особенностей течения заболевания (Anugu N.R. et al., 2021; Rees C.A. et al., 2023; Cao C. et al., 2024).

Низкий уровень общего белка в плазме крови в нашем исследовании также был прогностически значимым маркером неблагоприятного течения РД, хотя его специфичность была относительно невелика (чувствительность 76,8%; специфичность 48,4%). Хотя мы и не определяли концентрацию альбумина в сыворотке крови, можно предположить, что у новорождённых с гипопроотеинемией имеет место и гипоальбуминемия, наличие которой независимо связано с развитием РДСН у младенцев. Это объясняется ролью альбумина в поддержании оптимального внутрисосудистого объема и баланса жидкости, его антиоксидантными свойствами (You T. et al., 2022).

В отличие от других авторов, мы не получили значимых различий в насыщении гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке в зависимости от течения и исхода респираторного дистресса, что, вероятнее всего, связано с отсутствием выраженных нарушений перфузии и метаболических нарушений

на момент оценки на фоне респираторной поддержки (Gaonkar P.M. et al., 2024).

У детей, включённых в исследование, примерно в 50% случаев имело место полное выздоровление. Среди неблагоприятных исходов заболевания были внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолёгочная дисплазия и персистирование артериального протока. Самыми редкими осложнениями были ретинопатия недоношенных, синдром утечки воздуха и некротический энтероколит. Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимой связи между основным диагнозом и исходом заболевания.

Таким образом, исход респираторного дистресса у новорожденных при адекватной оценке тяжести состояния и своевременно начатом обоснованном лечении определяется не только основным клиническим диагнозом, но и сроком гестации, тяжестью состояния ребёнка на момент рождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, посвящённые эпидемиологии и предикторам исходов респираторного дистресса у новорождённых немногочисленны, при этом представленная в них информация, крайне противоречива и не может быть экстраполирована на пациентов неонатальных ОРИТ большинства стран мира, что обусловлено различиями в имеющихся ресурсах систем здравоохранения и особенностями оказания помощи данной категории пациентов в конкретном регионе.

С целью повышения эффективности диагностики респираторного дистресса у новорожденных путем изучения клинических и лабораторных особенностей его течения и выявления предикторов неблагоприятного исхода, нами обследовано 180 новорожденных 31,8 (29 – 34,5) недели гестационного возраста, средняя масса тела которых составила 1620 (1075 – 2197,5) г.

Результаты проведённого исследования показали, что в структуре дыхательной недостаточности у новорождённых преобладает респираторный дистресс-синдром, который был диагностирован у 53% пациентов. Крайне редкой причиной дыхательных расстройств (3% случаев) были транзиторное тахипноэ новорождённого и неонатальная пневмония.

Кроме того, причины респираторного дистресса были разными в группах доношенных и недоношенных новорожденных. Так, если у недоношенных новорождённых в структуре респираторного дистресса доминировали РДСН, внутриамниотическая инфекция и асфиксия в родах, то у доношенных детей это был синдром аспирации мекония.

Наиболее тяжёлое течение респираторного дистресса имело место у пациентов с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, асфиксией в родах, синдромом аспирации мекония и инфекции, которым потребовалось проведение инвазивной искусственной вентиляции лёгких.

Эти находки представляют интерес не только с клинической точки зрения, но и являются крайне важными с позиций организации и планирования

работы отделений неонатальной реанимации, так как позволяют адекватно распределять материальные и нематериальные ресурсы.

Низкая масса тела и малый срок гестации на момент рождения являются основными факторами риска неблагоприятного исхода неонатального периода, особенно в стационарах стран с низким уровнем дохода, недостаточным уровнем подготовки персонала и материально-техническим оснащением. Особой группой риска являются недоношенные с экстремально низкой массой тела, особенно при наличии у них тяжёлых инфекций и сепсиса. В группе ранних недоношенных новорожденных респираторный дистресс протекал наиболее тяжело, что сопровождалось развитием артериальной гипотензии, для купирования которой требовалась медикаментозная гемодинамическая поддержка. Эти пациенты также нуждались в более длительной ИВЛ, что, в свою очередь, удлиняло сроки лечения в ОРИТН. В большинстве случаев, особенно у доношенных новорожденных, имело место благоприятное течение заболевания с полным выздоровлением (47% случаев). У 19% исследованных нами детей диагностировались различные осложнения: внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), бронхолёгочная дисплазия (5%) и гемодинамически значимое персистирование артериального протока (4%).

Предикторами, отражающими тяжесть респираторного дистресса и степень выраженности полиорганной дисфункции, которые осложняли течение дыхательной недостаточности и значимо повышали вероятность неблагоприятного исхода в исследованной когорте детей, были масса тела при рождении менее 1395 г, срок гестации менее 30,5 недель, оценки по шкале Апгар на первой минуте менее 5 баллов, по шкалам Сильвермана–Андерсен более 4 баллов и nSOFA более 3 баллов.

Предложенная математическая модель, основанная на показателях массы тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 1й минуте и шкалы органной дисфункции nSOFA, позволяет прогнозировать течение и исход респираторного дистресса у новорожденного.

ВЫВОДЫ

1. Респираторный дистресс-синдром был диагностирован у 95 (53%) новорожденных детей, а асфиксия в родах - в 55 (31%) случаях, и они явились самыми частыми причинами дыхательной недостаточности. Внутриамниотическая инфекция выявлена у 11 (6%) новорожденных, а пневмония – у 5 (3%) новорожденных. Транзиторное тахипное новорождённых в качестве основного диагноза было зарегистрировано у 6 (3%) детей, а синдром аспирации мекония – у 8 (4%) пациентов.
2. Дыхательная недостаточность тяжёлой степени была характерна для новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, интранатальной асфиксией, синдромом аспирации мекония и внутриамниотической инфекции. При оценке по шкале NTISS более 25 баллов имело место увеличение длительности искусственной вентиляции лёгких (13 [0; 52] против 164 [49; 521] часов, $p < 0,001$), продолжительности лечения в ОРИТ (6 [4; 11] против 15 [8; 34] суток, $p < 0,001$), частоты осложнений (25 (30,1) против 81 (87,1)%, $p < 0,001$) и летальных исходов (0 (0%) против 6 (3%), $p = 0,019$).
3. Для ранних недоношенных новорожденных характерно более тяжелое течение респираторного дистресса с явлениями артериальной гипотензии, требующей медикаментозной коррекции, что подтверждается более высокими оценками по шкале nSOFA (3 [0; 5] против 2 (0; 4) баллов, $p = 0,006$), большей длительностью ИВЛ (263 [14; 338] против 63 [2; 66] часов, $p = 0,006$) и увеличением сроков лечения в ОРИТН (20 [6; 32] против 8 [4;9] суток, $p = 0,00001$).
4. Полное выздоровление при респираторном дистрессе у новорожденных, независимо от основного диагноза, имело место в 47% случаев, осложнения были выявлены у 53% пациентов, среди которых преобладали внутрижелудочковое кровоизлияние (12%), бронхолёгочная дисплазия (5%) и гемодинамически значимое персистирование артериального протока (4%).
5. Предикторами неблагоприятного исхода респираторного дистресса у ново-

рождённых являются: низкая масса тела при рождении (< 1395 г), срок гестации $< 30,5$ недель, низкие оценки по шкале Апгар на первой минуте (< 5 баллов) и высокие – по шкалам Сильвермана–Андерсен (> 4 баллов) и nSOFA (> 3 баллов), отражающие степень выраженности полиорганной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования исхода респираторного дистресса в неонатальном периоде целесообразно использовать предложенную нами математическую модель, основанную на показателях массы тела при рождении, оценке по шкале Апгар на 1й минуте и по шкале органной дисфункции nSOFA:

$$\text{Вероятность неблагоприятного исхода РД} = 1 / [1 + e^{-(3,284 + 0,332 \times \text{nSOFA} - 0,001 \times \text{масса тела при рождении} - 0,288 \times \text{оценка по шкале Апгар на первой минуте})}]$$

2. У недоношенных новорожденных с высоким риском неблагоприятного течения респираторного дистресса с целью предотвращения гипергидратации стартовый объём волемической нагрузки в первые сутки лечения в ОРИТ не должен превышать 70 мл/кг.

3. Выявленные нами предикторы могут быть использованы для формирования групп новорожденных, которые подвержены риску развития респираторного дистресса и его осложненного течения, для своевременной организации комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

4. Для верификации пациентов с высокой вероятностью длительной ИВЛ и продолжительного лечения в ОРИТ оправдано использовать шкалу NTISS, оценка по которой более 25 баллов ассоциирована с неблагоприятным течением и исходом респираторного дистресса у новорожденных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективным направлением для дальнейшего научного изучения является проведение многоцентровых исследований на большей выборке новорожденных с респираторным дистрессом с использованием искусственного интеллекта, что позволит повысить точность диагностики дыхательной недостаточности и персонифицировать терапию.

На основании полученных результатов могут быть разработаны алгоритмы интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных, уменьшающие риски развития неблагоприятных исходов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВАИ – внутриамниотическая инфекция

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

дАД – диастолическое артериальное давление

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИО – индекс оксигенации

ИТ – инфузионная терапия

НРП – неинвазивная респираторная поддержка

НЭК - некротизирующий энтероколит

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых

РД – респираторный дистресс

РДС – респираторный дистресс-синдром

сАД – систолическое артериальное давление

САМ – синдром аспирации мекония

СД – сахарный диабет

CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

ТТН – транзиторное тахипноэ новорождённого

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

А/С – assist/control (режим вентиляции с фиксированным дыхательным объёмом, подаваемый аппаратом ИВЛ через заданные интервалы времени или при инициации пациентом вдоха)

FiO_2 – fraction of inspired oxygen (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси)

NEOMOD Score – Neonatal Multiple Organ Dysfunction (шкала неонатальной органной дисфункции)

NIPPV – Noninvasive Positive Pressure Ventilation (неинвазивная вентиляция с положительным давлением)

nSOFA – neonatal sequential organ failure assessment (шкала оценки выраженности полиорганной недостаточности у новорождённых)

NTISS – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (система оценки терапевтического вмешательства у новорожденного)

PEEP – Positive End-Expiratory Pressure (положительное давление в конце выдоха)

PIP – peak inspiratory pressure (пиковое давление на вдохе)

SIMV – synchronize intermittent mandatory ventilation (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция)

SNAPPE – Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extention (шкала оценки состояния новорожденных на основе физиологических параметров с перинатальным расширением)

VIS – Vasoactive-Inotropic Score (вазоактивно-инотропный индекс)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Базисная и расширенная реанимация у детей руководство для врачей / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 160 с.
2. Александрович, Ю.С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии: руководство для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 288 с.
3. Бронхолегочная дисплазия / Д.Ю. Овсянникова, И.В. Давыдова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков – М.: Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 2024. – 89 с.
4. Володин, Н.Н. Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории / Н.Н. Володин // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, №3. – С. 334-339.
5. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / Е.Н. Балашова, А.Ю. Рындин, А.Р. Киртбая [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 13, №2 – С. 59-82.
6. Диагностика и лечение инфекции, специфичной для перинатального периода (проект клинических рекомендаций для обсуждения неонатологами и педиатрами) / Д.О. Иванов, А.С. Панченко, Л.А. Федорова [и др.] // Педиатр. – 2024. – Т. 15, №3. – С. 5-25.
7. Диагностика инфекций раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, Е.Ю. Павловская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – №4. – С. 6-13.
8. Жиркова, Ю.В. Обезболивание при искусственной вентиляции легких у новорожденных / Ю.В. Жиркова, В.А. Гребенников, Ю.И. Кучеров // Российский журнал боли. – 2015. – №2 (47). – С. 37-40.
9. Жиркова, Ю.В. Боль у новорожденных: распространенность, диагностика, профилактика и лечение / Ю.В. Жиркова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 16. – №4. – С. 37.
10. Зильбер, А.П. Этюды респираторной медицины / А.П. Зильбер – М.:

- МЕДпресс-информ, 2007. – 792 с.
11. Кирилочев, О.К. Побочные проявления искусственной вентиляции легких и катетеризации подключичной вены у новорожденных / О.К. Кирилочев // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №1. – 242-243.
 12. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, С.А. Блинов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, №2. – С. 37-43.
 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 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, №2. – С. 71-75.
 14. Ковтун, О.П. Оценка предиктивной ценности шкалы NTISS в отношении исходов у новорожденных / О.П. Ковтун, Р.Ф. Мухаметшин, Н.С. Давыдова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, №5. – С. 11-20.
 15. Кушнерик, Л.А. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в критическом состоянии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Любовь Александровна Кушнерик. – Санкт-Петербург, 2012. – 22 с.
 16. Лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела: выбор респираторной поддержки / О.В. Завьялов, В.В. Маренков, А.А. Дементьев [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31, №8. – С. 58–64.
 17. Мухаметшин, Р.Ф. Респираторные параметры как предиктор исходов госпитального этапа у новорожденных, требующих медицинской эвакуации / Р.Ф. Мухаметшин, О.П. Ковтун, Н.С. Давыдова // Российский вестник детской хирургии. – 2022. – Т. 12, №4. – С. 441-452.
 18. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 2 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 768 с.

19. Обзор рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А.А. Ленюшкина, А.В. Андреев, О.В. Ионов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, №1. – С. 84-99.
20. Овсянников, Д. Ю. Заболевания легких у новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия / Д.Ю. Овсянников, Н.Н. Володин // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, №3. – С. 170-177.
21. Овсянников, Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, №3. – С. 74-98.
22. Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде / П.И. Миронов, Ю.С. Александрович, Р.Г. Идрисова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, №2. – С. 39-45.
23. Оценка влияния стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале на отдаленные исходы церебральной патологии: когортное исследование / Шестак Е.В., Ковтун О.П., Василенко Д.А. [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104, №1. – С. 33–44.
24. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA / П.И. Миронов, А.У. Лекманов, В.Р. Амирова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022 – Т. 19, №5. – С. 87-92.
25. Основы респираторной терапии у новорожденных / Д.О. Иванов, Е.М. Александрова, Т.Г. Арутюнян [и др.]. // Руководство по перинатологии: в 2 т. – 2-е издание, перераб. и доп. – Т. 2 – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – 1592 с.
26. Оценка эффективности ранней неинвазивной респираторной поддержки у доношенных новорожденных / В. Хиенас, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. –

- Т. 14, №2. – С. 20-26.
27. Павловская Е.Ю. Критерии диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Павловская Екатерина Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2024. – 19 с.
 28. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? / Л.А. Тимофеева, А.Р. Киртбая, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №4 (14). – С. 94-101.
 29. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович, Л.А. Кушнерик [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, №2. – С. 62.
 30. Профилактика дыхательных нарушений у поздних недоношенных детей, рожденных у матерей с вращением плаценты / А.Д. Никонец, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – №1. – С. 90-100.
 31. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо / А.Г. Антонов, А.А. Буров, Н.Н. Володин [и др.]; под ред. Е.Н. Байбариной. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 54 с.
 32. Руководство по перинатологии в 2 т. / Д.О. Иванов ред,: – 2-е издание, перераб. и доп. – Т. 2 – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – 1592 с.
 33. Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций) / Ю.С. Александрович, Е.Н. Балашова, И.В. Боронина [и др.] // Педиатр. – 2024. – Т. 15, №4. – С. 5–53.
 34. Сравнительная характеристика шкал, используемых для оценки органной дисфункции у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, С.В. Бычкова [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024.– Т. 12, №1 (43). – С. 18-26.

35. Фармакоэкономическая оценка различных вариантов лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных / В.Г. Серпик, Р.И. Ягудина, О.В. Ионов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 155-161.
36. Федотова, О.И. Сравнение оценки дыхательных нарушений по шкалам Доунса и Сильвермана в родовом зале у новорожденных старше 35 недель гестации с респираторной терапией СРАР как предиктора перевода в отделение реанимации. Когортное исследование / О.И. Федотова, Е.В. Шестак, О.П. Ковтун // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, №2. – С. 4-16.
37. Шмаков, А.Н. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии / А.Н. Шмаков – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2020. – 384 с.
38. Эндобронхиальное введение сурфактанта у доношенного новорожденного с респираторным дистресс-синдромом (клинический случай) / Д.О. Иванов, К.С. Кирьяков, К.В. Пшениснов [и др.] // Педиатр. – 2022. – Т. 13, №6. – С. 107-115.
39. Эффективность антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома / С.А. Князев, А.Д. Андреева, З.А. Магомедбекова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, Спецвыпуск. – С. 30-33.
40. A clinical epidemiological investigation of neonatal acute respiratory distress syndrome in southwest Hubei, China / Y.F. Zhang, X.Q. Yu, J.H. Liao [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 22, №9. – P. 942-947.
41. Abdul-Mumin, A. Factors associated with treatment outcome of preterm babies at discharge from the neonatal intensive care unit (NICU) of the Tamale Teaching Hospital, Ghana / A. Abdul-Mumin, S.A. Owusu, A. Abubakari // Int J Pediatr. 2020. – Vol. 2020. – P. 5696427.
42. Adverse neonatal outcome are more common among babies born by cesarean section than naturally born babies at public hospitals in Eastern Ethiopia: a comparative prospective follow-up study at Eastern Ethiopia / M. Tefera, N.

- Assefa, K.T. Roba [et al.] // *Glob Pediatr Health.* – 2021. – №8. – P. 2333794X211018350.
43. Al Ajeli, M.H. Prevalence and etiology of respiratory distress in newborns in the Fallujah teaching hospital for women and children / M.H. Al Ajeli, M. Shukr, B. Abd Al-Hassin Hachim // *Karbala J. Med.* – 2019. – Vol. 12, N. 2. – P. 2199–2202.
44. An etiological study of respiratory distress in neonates in a tertiary care medical college hospital / B.P. Harshini, T.S. Ananda Kumar, G.V. Kumar [et al.] // *Pediatric Rev Int J Pediatr Res.* – 2020. – Vol. 7, N 1. – P. 22-26.
45. An update on pharmacologic management of neonatal hypotension: when, why, and which medication / E. Agakidou, I. Chatziioannidis, A. Kontou [et al.] // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, N 4. – P. 490.
46. Anand, R. Influence of early total enteral feeding in preterm infants with respiratory distress syndrome / R. Anand, S. Nangia // *Neonatology.* – 2025. – Vol. 122, N 1. – P. 4-10.
47. Anugu, N.R. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein in neonatal sepsis: a systematic review / N.R. Anugu, S. Khan // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, N 11. – P. e19485.
48. Arias-Oliveras, A. Neonatal blood gas interpretation / A. Arias-Oliveras // *Newborn and Infant Nursing Reviews.* – 2016. – Vol. 16, Issue 3. – P. 119-121.
49. Association between gestational age and neonatal respiratory failure in term infants / H. Jiang, X. Bu, C. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2025. – №15. – P. 12687.
50. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / E.A. Jensen, R.K. Whyte, B. Schmidt [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 204, N10. – P. 1192-1199.
51. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes / M. Treiber, F. Mujezinović, B. Pečovnik Balon [et al.] // *J Int Med Res.* 2020. – Vol. 48, N10. – P. 300060520955001.

52. Association of fluid balance with short- and long-term respiratory outcomes in extremely premature neonates: a secondary analysis of a randomized clinical trial / M.C. Starr, R. Griffin, K.M. Gist [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5, N12. – P. e2248826.
53. Association of gestational diabetes mellitus with neonatal respiratory morbidity / E.F. Werner, M.E. Romano, D.J. Rouse [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 133, N2. – P. 349-353.
54. Association of labor with neonatal respiratory outcomes at 36-40 weeks of gestation / B.A. Plunkett, G. Sandoval, J.L. Bailit [et al.] // *Obstet Gynecol*. 2019. – Vol. 134, N 3. – P. 495-501.
55. Association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and very low-birth-weight infants: an international cohort study / M. Persson, P.S. Shah, F. Rusconi [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2018. – Vol. 172, N 9. – P. 867-875.
56. Atasay, B. Respiratory distress and management strategies in the newborn [Электронный ресурс] / B. Atasay, I.M. Akin, S. Alan // *Respiratory Management of Newborns*. – InTech, 2016. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/64397>.
57. Avery, M.E. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / M.E. Avery, J. Mead // *AMA J Dis Child*. – 1959. – N 97. – P. 517-23.
58. Bancalari, E. Advances in respiratory support for high risk newborn infants / E. Bancalari, N. Claure // *Matern Health Neonatol Perinatol*. – 2015. – N 1. – P. 13.
59. Bancalari, E. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant / E. Bancalari, N. Claure // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2013. – Vol. 98, N 2. – P. F98-F102.
60. 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 // *AnnGlob Health*. – 2020. – Vol. 86, N 1. – P. 22.

61. Boyle, E.M. Optimizing the management of respiratory distress in late preterm and early term babies / E.M. Boyle, C.C. Roehr // *Infant*. – 2022. – Vol. 18, N4. – P. 137-41.
62. Care of preterm or low birthweight infants group. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy / *EClinicalMedicine*. – 2023. – №63. – P. 102155.
63. Cause and predictors of neonatal mortality among neonates admitted to neonatal intensive care units of public hospitals in eastern Ethiopia: a facility-based prospective follow-up study / A. Desalew, Y. Sintayehu, N. Teferi [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 160.
64. Clements, J.A. Surface tension of lung extracts / *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1957. – Vol. 95, N 1. – P. 170-2.
65. Clinical characteristics and outcomes in neonates with perinatal acute respiratory distress syndrome in China: A national, multicentre, cross-sectional study / L. Chen, J. Li, Y. Shi [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – №55. – P. 101739.
66. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis / Y. Miao, Y. Zhou, S. Zhao [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, N 9. – P. e0274882.
67. Comparison of singleton and multiple-birth outcomes of infants born at or before 32 weeks of gestation / X. Qiu, S.K. Lee, K. Tan [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 111. – P. 365–371.
68. Correlation and interchangeability of venous and capillary blood gases in non-critically ill neonates / R.N.G.B. Tan, S.C. Pauws, van Loon E. [et al.] // *Front Pediatr*. – 2018. – №12. – P. 6-89.
69. Correlation of arterial and venous blood gas analysis in respiratory failure in children / S.A. Lawang, I. Jayaganda, G.D. Indrawati [et al.] // *Intensive Care Med. Paediatr. Neonatal*. – 2024. – №2. – P. 23
70. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit / D. Yildizdaş, H. Yapiçioğlu, H.L. Yilmaz [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 176-

- 180.
71. Crump, C. Preterm or early term birth and long-term risk of asthma into midadulthood: a national cohort and cosibling study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78, N 7. – P. 653-660.
 72. Delivery room resuscitation and short-term outcomes of extremely preterm and extremely low birth weight infants: a multicenter survey in North China / S.J. Li, Q. Feng, X.Y. Tian [et al.] // *ChinMed J (Engl)*. – 2021. – Vol. 134, N 13. – P. 1561-1568.
 73. Dempsey, E.M. What should we do about low blood pressure in preterm infants / E.M. Dempsey // *Neonatology*. – 2017. – Vol. 111, N 4. – P. 402-407.
 74. Determinants of CRP measurements and CRP dynamics during early neonatal sepsis work up / J. Herzlich, Y. Waksman, R. Marom [et al.] // *Sci Rep*. – 2025. – №15. – P. 18031.
 75. Diagnostic value of interleukin-6 and C-reactive protein on early onset bacterial infection in preterm neonates with respiratory distress / M.A. Rego, F.E. Martinez, J. Elias // *J Perinat Med*. – 2010. – Vol. 38, N 5. – P. 527-533.
 76. Dumpa, V. Respiratory management in the premaure neonate / V. Dumpa, I. Avulakunta, V. Bhandari // *Expert Rev Respir Med*. – 2023. – Vol. 17, N 2. – P. 155–170.
 77. Early outcomes of preterm neonates with respiratory distress syndrome admitted at Muhimbili National Hospital, a prospective study / M. Bulimba, J. Cosmas, Y. Abdallah [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2022. – Vol. 22. – N 1. – P. 731.
 78. Early prediction of mechanical ventilation needs in very preterm neonates using machine learning / Q. Gates, L. Ehwerhemuepha, S. Janardhan [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2025. – Vol. 60, N 7. – P. e71195.
 79. Effect of different maintenance doses of caffeine citrate on ventilator weaning in very preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective randomized controlled trial / X.L. Li, Y.J. Cai, Z. Zhang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2021. – Vol. 23, N 11. – P. 1097-1102.
 80. Eichenwald, E.C. National and international guidelines for neonatal caffeine

- use: Are they evidenced-based? / E.C. Eichenwald // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25, N 6. – P. 101177.
81. Enyew, E.F. Incidence, time to recovery and predictors among neonates admitted with respiratory distress to the neonatal intensive care unit at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, 2021 / E.F. Enyew, D.A. Bitew, A.A. Gelagay // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, N 12. – P. e0278887.
82. European Consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update / D.G. Sweet, V.P. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology.* – 2023. – Vol. 120, N 1. – P. 3-23.
83. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in neonates with respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study / S. Shi, J. Guo, M. Fu [et al.] // *Front Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 911444.
84. Factors associated with increased risk of early severe neonatal morbidity in late preterm and early term infants / T.S. Mengistu, V. Schreiber, C. Flatley [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, N 6. – P. 1319.
85. Factors influencing C-reactive protein status on admission in neonates after birth / C. Cao, S. Wang, Y. Liu [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2024. – №24. – P. 89.
86. Gaonkar, P.M. Enhancing neonatal care: the vital role of pulse oximetry in the early screening of critical congenital heart diseases and respiratory diseases in rural areas / P.M. Gaonkar, S.R. Mutha, I.M. Sanghani // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, N 4. – P. e58398.
87. Girma, B. Magnitude of preterm hospital neonatal mortality and associated factors in northern Ethiopia: a cross-sectional study / B. Girma, J. Nigussie // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, N 12. – P. e051161.
88. Global, regional and national trends in the burden of neonatal respiratory failure and essentials of its diagnosis and management from 1992 to 2022: a scoping review / J.N. Tochie, A.T. Sibetcheu, P.E. Arrey-Ebot [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2024. – Vol. 183, N 1. – P. 9-50.

89. Growth and respiratory status at 3 years of age after moderate preterm, late preterm and early term births: the Japan environment and children's study / K. Hirata, K. Ueda, S. Ikehara [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2025. – Vol. 110, N 2. – P. 145-150.
90. Gruenwald, P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration / P. Gruenwald // *Am J Obstet Gynecol.* – 1947. – №53. – P. 996–1007.
91. Halliday, H.L. Surfactants: past, present and future / H.L. Halliday // *J Perinatol.* – 2008. – Suppl. 1. – P. S47-56.
92. Hemodynamic consequences of respiratory interventions in preterm infants / A. Sehgal, J.L. Ruoss, A.H. Stanford [et al.] // *J Perinatol.* – 2022. – Vol. 42, N 9. – P. 1153-1160.
93. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia / A.E. Elsadek, N. Fathy-Barseem, H.A. Suliman [et al.] // *Glob Pediatr Health.* 2021. – №8. – P. 2333794X20987781.
94. Hermansen, M.C. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit / M.C. Hermansen, M.G. Hermansen // *Clin Perinatol.* – 2005. – Vol. 32, N 1. – P. 141-56.
95. Ho, J.J. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants / J.J. Ho, P. Subramaniam, P.G. Davis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 10, N 10. – P. CD002271.
96. Hubbard, R.M. Treatment patterns and clinical outcomes in neonates diagnosed with respiratory distress syndrome in a low-income country: A report from Bangladesh / R.M. Hubbard, K.M. Choudhury, G. Lim // *AnesthAnalg.* – 2018. – Vol. 126, N 5. – P. 1684-1686.
97. Impact of fluid balance on the development of lung injury / S. Gattarello, T. Pozzi, M. Galizia [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2025. – Vol. 211, N3. – P. 331-338.
98. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants / P.A. Dargaville, A. Gerber, S. Johansson [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138, N 1. –

- P. e20153985.
99. Incidence and predictors of preterm neonatal mortality at Mbarara Regional Referral Hospital in South Western Uganda / L. Tibajjuka, S.M. Bawakanya, A. Owaraganise [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 11. – P. e0259310.
 100. Incidence and predictors of respiratory distress syndrome among low birth weight neonates in the first seven days in Northwest Ethiopia Comprehensive Specialized Hospitals, 2023: A retrospective follow-up study / W.T. Wondie, B.T. Legesse, G.B. Mekonnen [et al.] // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13, N 11. – P. e079063.
 101. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia / Y.A. Aynalem, H. Mekonen, T.Y. Akalu [et al.] // PLoS ON. – 2020. – Vol. 15, N 7. – P. e0235544.
 102. Incidence, clinical features, and outcomes of transient tachypnea of the newborn at a tertiary care center in Western India / S. Chavan, S.D. Malwade, S. Kumari [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, N 4. – P. 23939.
 103. Incidence, risk factors and outcome of respiratory distress syndrome in term infants at academic centre, Jeddah, Saudi Arabia / T.W. Alfarwati, A.A. Alamri, M.A. Alshahrani // Med Arch. – 2019. – Vol. 73, N 3. – P. 183-186.
 104. Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation / N.T. Spillane, S. Zamudio, J. Alvarez-Perez [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 7. – P. e0201266.
 105. Increased risk for respiratory complications in male extremely preterm infants: a propensity score matching study / Z. Su, L. Lin, X. Fan [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – №13. – P. 823707.
 106. Inotropic score and vasoactive inotropic score as predictors of outcomes in congenital diaphragmatic hernia: a single center retrospective study / S. Hari Gopal, C.L. Toy, M. Hanna [et al.] // Front Pediatr. – 2023. – №11. – P. 1101546.
 107. Jha, K. Transient tachypnea of the newborn [Электронный ресурс] / K. Jha,

- G.N. Nassar, K. Makker. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537354>.
108. Joynt, C. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies / C. Joynt, P.Y. Cheung // *Front Pediatr.* – 2018. – №6. – P. 363.
109. Kaltsogianni, O. Neonatal respiratory support strategies-short and long-term respiratory outcomes / O. Kaltsogianni, T. Dassios, A. Greenough // *Front Pediatr.* – 2023. – №11. – P. 1212074.
110. Khasawneh, W. Assessment and comparison of mortality and short-term outcomes among premature infants before and after 32-week gestation: A cross-sectional analysis / W. Khasawneh, W. Khriesat // *Ann Med Surg (Lond).* – 2020. – №60. – P. 44-49.
111. Kumar, A. Epidemiology of respiratory distress of newborns / A. Kumar, B.V. Bhat // *Indian J Pediatr.* – 1996. – Vol. 63, N 1. – P. 93-98.
112. Long-term respiratory outcomes in early-term born offspring: a systematic review and meta-analysis / A. Cahen-Peretz, L. Tsaitlin-Mor, W. Abu-Ahmad [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2022. – Vol. 4, N 3. – P. 100570.
113. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates / E.V. Blazek, C.E. East, J. Jauncey-Cooke [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 3, N3. – P. CD009969.
114. Manley, B.J. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants / B.J. Manley, E. Cripps, P.A. Dargaville // *Semin Perinatol.* – 2024. – Vol. 48, N 2. – P. 151885.
115. Maryam, I. Clinico-epidemiological profile and outcomes of respiratory distress in newborns prospective observational study in a tertiary care / I. Maryam, S.M. Ali, U. Firdaus // *Int J Contemp Pediatr.* – 2024. – N 11. – P. 1590-5.
116. Maternal and neonatal risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in term neonates in Cyprus: a prospective case-control study / P. Stylianou-Riga, T. Boutsikou, P. Kouis [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2021. – Vol. 47, N 1. – P. 129.

117. Matsushita, F.Y. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis / F.Y. Matsushita, V.L.J. Krebs, W.B. de Carvalho // *Pediatr Nephrol.* – 2022. – Vol. 37, N 5. – P. 983-992.
118. Meconium aspiration syndrome: a narrative review / C. Monfredini, F. Cavalin, P.E. Villani [et al.] // *Children (Basel).* – 2021. – Vol. 8, N 3. – P. 230.
119. Mishra, K.N. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga, Bihar, India / K.N. Mishra, P. Kumar, P. Gaurav // *J Evolution Med Dent Sci.* – 2020. – Vol. 9, N48. – P. 3655–3659.
120. Mishra, K.N. Aetiology and prevalence of respiratory distress in newborns delivered at DMCH, Darbhanga Bihar, India / K.N. Mishra, P. Kumar, P. Gaurav // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* – 2020. – Vol. 9, N 48. – P. 3655-3659.
121. Monitoring oxygenation and gas exchange in neonatal intensive care units: current practice in the Netherlands / R.N. Tan, E.E. Mulder, E. Lopriore [et al.] // *Front Pediatr.* – 2015. – №3. – P. 94.
122. Morbidity and mortality patterns of preterm low birthweight neonates admitted to referral hospitals in the Amhara region of Ethiopia: retrospective follow-up study / Y.D. Genie, B.F. Kebede, M. Silesh Zerihun [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, N7. – e054574.
123. Mortality and comorbidities in extremely low birth weight thai infants: a nationwide data analysis / P. Kiatchoosakun, J. Jirapradittha, P. Paopongsawan [et al.] // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9, N 12. – P. 1825.
124. Mortality, morbidity and clinical care in a referral neonatal intensive care unit in Haiti / J. Valcin, S. Jean-Charles, A. Malfa [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, N 10. – P. e0240465.
125. Neonatal birthweight spectrum: maternal risk factors and pregnancy outcomes in Saudi Arabia / H. Wahabi, H. Elmorshedy, Y.S. Amer [et al.] // *Medicina* – 2024. – Vol. 60, N2. – P. 193.
126. Neonatal fluid overload-ignorance is no longer bliss / L.J. Weaver, C.P. Travers, N. Ambalavanan [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2023. – Vol. 38, N 1. – P. 47-

- 60.
127. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants / X. Chen, H. Li, X. Qiu [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 138.
 128. Neonatal morbidities among moderately preterm infants with and without exposure to antenatal corticosteroids / S. Chawla, G. Natarajan, D. Chowdhury [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, N12. – P. 1213-1221.
 129. Neonatal mortality and associated factors in the neonatal intensive care unit of Gadarif Hospital, Eastern Sudan / M.A.A. Ahmed, H.M. Mahgoub, A. Al-Nafeesah [et al.] // *Children (Basel).* – 2022. – Vol. 9, N 11. – P. 1725.
 130. Neonatal outcome in vaginal breech labor at 32 + 0-36 + 0 weeks of gestation: a nationwide, population-based record linkage study / A. Toijonen, S. Heinenon, M. Gissler [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 211.
 131. Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon: an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes / J.N. Tochie, S.P. Choukem, R.N. Langmia [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2016. – Vol. 24. – P. 152.
 132. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: a therapy-based severity-of-illness index / J.E. Gray, D.K. Richardson [et al.] // *Pediatrics.* – 1992. – №90. – P. 561-567.
 133. Outcome of neonatal hypoxemic respiratory failure: a livebirth population-based retrospective survey / S. Ding, Y. Xu, H. Wang [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22, N1. – P. 552.
 134. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / K. Aziz, H.C. Lee, M.B. Escobedo [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142. – S524-S550.
 135. 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 [et al.] // *J Perinatol.* – 2018. – Vol. 38,

- N5. – P. 505-511.
136. Postnatal corticosteroids for transient tachypnoea of the newborn / M. Bruschettini, L. Moresco, M.G. Calevo [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 3, N3. – P. CD013222.
137. Postnatal outcomes and risk factors for in-hospital mortality among asphyxiated newborns in a low-resource hospital setting: experience from North-Central Nigeria / T.O. Ogunkunle, H. Odiachi, J.R. Chuma [et al.] // *Ann Glob Health.* – 2020. – Vol. 86, N 1. – P. 63.
138. Pramanik, A.K. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management / A.K. Pramanik, N. Rangaswamy, T. Gates // *Pediatr Clin North Am.* – 2015. – Vol. 62, N 2. – P. 453–469.
139. Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score / G. De Bernardo, R. de Santis, M. Giordano [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2020. – Vol. 46, N 1. – P. 20.
140. Predictive value of vasoactive-inotropic score for mortality in newborns undergoing cardiac surgery / D. Dilli, H. Akduman, U.A. Orun [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2019. – Vol. 56, N 9. – P. 735-740.
141. Prenatal antidepressant use and risk of adverse neonatal outcomes / G. Bandoli, C.D. Chambers, A. Wells [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. e20192493.
142. Preterm neonatal mortality and its determinants at a tertiary hospital in Western Uganda: a prospective cohort study / W.I. Egesa, R.J. Odong, P. Kalubi [et al.] // *Pediatric Health Med Ther.* – 2020. – №11. – P. 409-420.
143. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery / J. Davidson, S. Tong, H. Hancock [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38. – P. 1184–1190.
144. Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk / R.G. Khemani, S. Rubin, S. Belani [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, N 1. – P. 94-102.

145. Raha, B.K. Spectrum of respiratory distress newborn: a study from a tertiary care military hospital / B.K. Raha, M.J. Alam, M.A.Q. Bhuiyan // *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. – 2020. – Vol. 39, N 1. – P. 4–8.
146. Raha, B.K. Spectrum of respiratory distress in life of a newborn baby / B.K. Raha, M.J. Alam, M.A.Q. Bhuiyan // *Int J Contemp Pediatr*. – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 210-221.
147. Raman, S.B. Hemodynamically stable very low birth neonates weight gain is affected by the early initiation of full enteral feedings compared to standard feeding / S.B. Raman, S.K. Muthusamy, A.K. Mohideen // *J Educ Health Promot*. – 2023. – N12. – P. 86.
148. Ramaswamy, V.V. Non-invasive ventilation in neonates: a review of current literature / V.V. Ramaswamy, R. Devi, G. Kumar // *Front Pediatr*. – 2023. – N11. – P. 1248836.
149. Rao, G.C., Etiological profile of respiratory distress in first day of life of a newborn baby / G.C. Rao, M.S.P. Rao // *International Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 210–214.
150. Razaz, N. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden / N. Razaz, S. Cnattingius, K.S. Joseph // *BMJ*. – 2019. – Vol. 365. – P. 11656.
151. Regular lung recruitment maneuvers during high-frequency oscillatory ventilation in extremely preterm infants: a randomized controlled trial / T. Werther, E. Kueng, L. Aichhorn [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2022. – T. 22, N 1. – P. 710.
152. Respiratory distress in full and post term neonates: prevalence, etiologies and outcomes in a tertiary health center in Yaoundé / D.S.M. Kue, J.E. Ngoue, A.C.N. Motaze [et al.] // *Open Journal of Pediatrics*. – 2021. – №113. – P. 351-359.
153. Respiratory distress in neonates at the teaching hospitals of Lomé, Togo / M. Fiawoo, M. Hemou, F. Agbéko [et al.] // *Open Journal of Pediatrics*. – 2024. – №14. – P. 657-668.

154. Respiratory distress syndrome in infants delivered via cesarean from mothers with preterm premature rupture of membranes: a propensity score analysis / M. Nakahara, S. Goto, E. Kato [et al.] // *J Pregnancy*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 5658327.
155. Respiratory distress syndrome in neonates delivered at term-gestation by elective cesarean section at tertiary care hospital in Oman / N. Al Riyami, A. Al Hadhrami, T. Al Lawati [et al.] // *Oman Med J*. – 2020. – Vol. 2020, N 35. – P. e133.
156. Respiratory distress syndrome of newborn infants: I. New clinical scoring system (RDS score) with acid and blood gas correlations / J.J. Downes, D. Vidyasagar, G.M. Morrow [et al.] // *Clin Pediatr*. – 1970. – №9. – P. 325–331.
157. Respiratory morbidity in late preterm births / J.U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, N 4. – P. 419-425.
158. Risk factors and clinical characteristics of neonatal acute respiratory distress syndrome caused by early onset sepsis / T. You, Y.R. Zhou, X.C. Liu [et al.] // *Front Pediatr*. – 2022. – №10. – P. 847827.
159. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review / M. Fu, W. Song, G. Yu [et al.] // *Front Pediatr*. – 2023. – №11. – P. 1121406.
160. Risk factors of mechanical ventilation in premature infants during hospitalization / G. Yue, J. Wang, H. Li [et al.] // *Ther Clin Risk Manag*. – 2021. – №17. – P. 777-787.
161. Salivary interleukin-6 and C-reactive protein/mean platelet volume ratio in the diagnosis of late-onset neonatal pneumonia / A. Omran, Y. Ali, M.O. Abdalla [et al.] // *J Immunol Res*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8495889.
162. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study / R. Carbajal, M. Eriksson, E. Courtois [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2015. – Vol. 3, N10. – P. 796-812.
163. Serial short-term outcomes of very-low-birth-weight infants in the Korean neonatal network from 2013 to 2020 / G.W. Jeon, J.H. Lee, M. Oh [et al.] // *J Ko-*

- rean MedSci. – 2022. – Vol. 37, N 29. – e229.
164. Sex differences in clinical outcomes of extremely preterm infants/extremely low birth weight infants: a propensity score matching study / Z.W. Su, L.L. Lin, B.J. Shi [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2022. – Vol. 24, N 5. – P. 514-520.
 165. Short- and long-term outcomes of very low birth weight infants in Korea: Korean Neonatal Network update in 2019 / J.H. Lee, Y. Youn, Y.S. Chang // *Clin Exp Pediatr.* – 2020. – Vol. 63, N 8. – P. 284-290.
 166. Short term outcomes of extremely low birth weight infants from a multicenter cohort study in Guangdong of China / C.H. Jia, Z.S. Feng, X.J. Lin [et al.] // *SciRep.* – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 11119.
 167. Short-term outcomes of extremely preterm infants at discharge: a multicenter study from Guangdong province during 2008-2017 / F. Wu, G. Liu, Z. Feng [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 405.
 168. 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, №1. – P. 1-10.
 169. Sivanandan, S. Respiratory distress in term neonates in low-resource settings / S. Sivanandan, R. Agarwal, A. Sethi // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22, №4. – P. 260-266.
 170. Small for gestational age and extremely low birth weight infant outcomes / E. Charles, K.A. Hunt, C. Harris [et al.] // *J Perinat Med.* – 2019. – Vol. 47, N 2. – P. 247-251.
 171. State of the art on neonatal noninvasive respiratory support: How physiological and technological principles explain the clinical outcomes / A. Lavizzari, E. Zannin, D. Klotz [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2023. – Vol. 58, N 9. – P. 2442-2455.
 172. Survival of mechanically ventilated patients admitted to intensive care units. Results from a tertiary care center between 2016-2018 / T. Ismaeil,

- J. Almutairi, R. Alshaikh [et al.] // Saudi Med J. – 2019. – Vol. 40, N 8. – P. 781-788.
173. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries / C.A. Rees, J. Lim, A.L. Westbrook [et al.] // BMJ Paediatr Open. – 2023. – Vol. 7, N 1. – e001627.
174. Tao, Y. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in 625 neonates with respiratory distress syndrome / Y. Tao, X. Han, W.L. Guo [et al.] // J Trop Pediatr. – 2022. – Vol. 68, N 3. – P. fmac037.
175. The burden of hypoxic respiratory failure in preterm and term/near-term infants in the United States 2011-2015 / S. Pandya, O. Baser, G.J. Wan [et al.] // J Health EconOutcomes Res. – 2019. – Vol. 6, N 3. – P. 130-141.
176. The causes of preterm neonatal deaths in India and Pakistan (PURPOSE): a prospective cohort study / S.M. Dhaded, S. Saleem, S.S. Goudar [et al.] // Lancet Glob Health. – 2022. – Vol. 10, N 11. – e1575-e1581.
177. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity / D. de Luca, A.H. van Kaam, D.G. Tingay [et al.] // Lancet Respir Med. – 2017. – Vol. 5, N 8. – P. 657-666.
178. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section – an emerging pandemic / J. Thomas, T.O. Olukade, A. Naz [et al.] // J PerinatMed. – 2021. – Vol. 49, N 7. – P. 767-772.
179. The prediction of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants through clinical indicators within 1 hour of delivery / S.Y. Shim, J.Y. Yun, S.J. Cho [et al.] // J Korean MedSci. – 2021. – Vol. 36, N 11. – P. e81.
180. The utility value of SpO₂/FiO₂ and PaO₂/FiO₂ ratios for predicting initiation and efficiency of HFNC in children with respiratory distress admitted in PICU / L. Balleda, A. Ijjada, S. Kolla [et al.] // Int J Contemp Pediatr. – 2025. – N 12. – P. 609-614.
181. Time to full enteral feeds in hospitalised preterm and very low birth weight infants in Nigeria and Kenya / Z.O. Imam, H.M. Nabwera, O.O. Tongo [et al.] //

- PLoS One. – 2024. – Vol. 19, N 3. – P. e0277847.
182. Validity of the vasoactive-inotropic score in preterm neonates receiving cardioactive therapies / A. Kharrat, G. Ripstein, M. Baczynski [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2022. – N 173. – P. 105657.
183. Von Neergaard K. Neue auffassungen uber einen grundbegriff der atemmechanik. Die retraktionskraft der lunge, abhängig von der oberflächenspannung in den alveolen / K. Von Neergaard // *Z Gesamt Exp Med.* – 1929. – N 66. – P. 373–394.
184. Wynn, J. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition / J. Wynn, R. Polin // *Pediatr Res.* – 2018. – №83. – P. 13–15.
185. Yadav, S. Neonatal respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] / S. Yadav, B. Lee. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779>.