

На правах рукописи



ТЕМИРОВА ДЖАМИЛЯ АЛИБУЛАТОВНА

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА РЕСПИРАТОРНОГО
ДИСТРЕССА У НОВОРОЖДЁННЫХ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2026

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки

Российской Федерации,

д.м.н., профессор

Александрович Юрий Станиславович

Заслуженный врач

Российской Федерации,

д.м.н., профессор

Иванов Дмитрий Олегович

Официальные оппоненты:

Жиркова Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии института непрерывного образования и профессионального развития, профессор;

Ионов Олег Вадимович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра неонатологии, профессор.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «16» марта 2026 года в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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; Dumpa V. et al., 2023). По данным Fiawoo M. et al. (2024) внутрибольничная летальность при респираторном дистрессе новорожденных превышает 20%.

С 2012 по 2022 г. было 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).

Выделяют шесть причин, наиболее часто ассоциирующихся с развитием РД, к которым относятся респираторный дистресс-синдром (РДС), 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 (Кирилович 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

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 причины РД, основными методами 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 наблюдательного 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.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

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 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 был разработан 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.

ОСНОВНЫЕ 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.

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.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 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 Перинатальный центр 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 (кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России).

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 5 статей, все пять – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 3 из которых - в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

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.

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. 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).

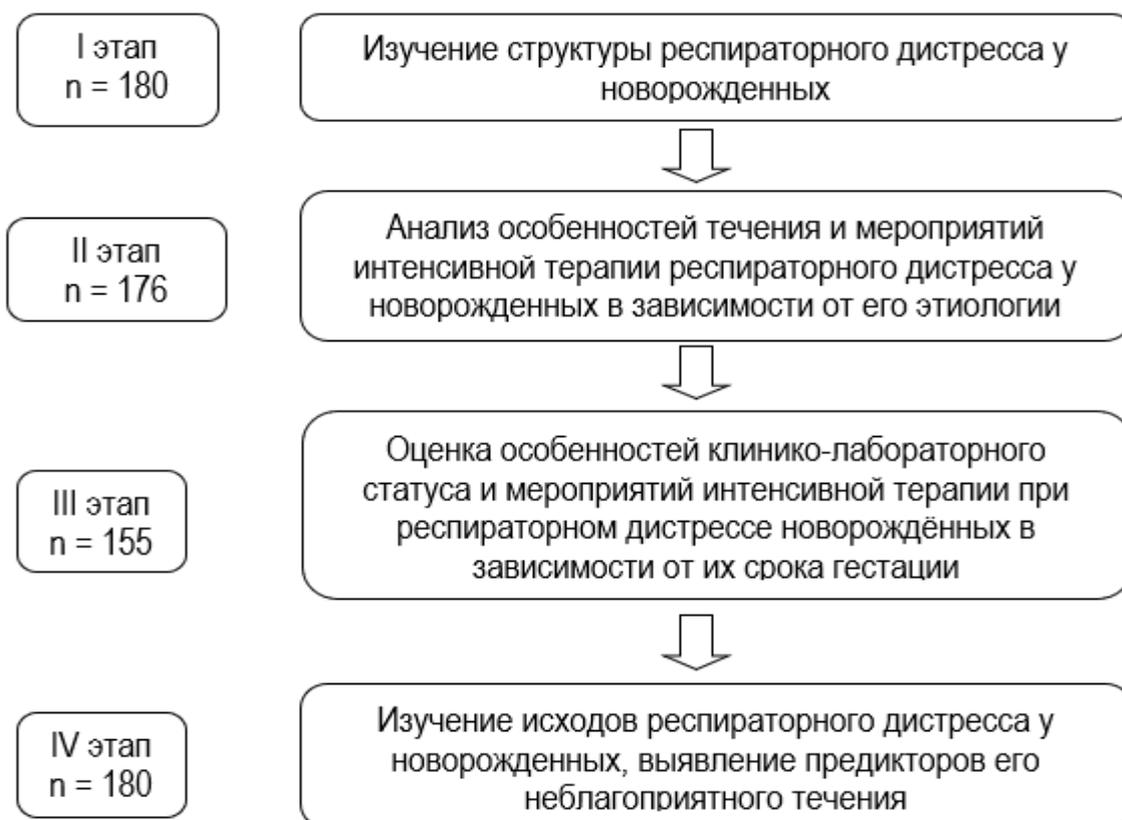


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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.

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 дозации кислорода более 40% и симптомы дыхательной недостаточности, не купирующиеся в течение 30-35 минут после рождения.

В ОРИТН продолжали неинвазивную респираторную поддержку. При сохраняющейся кислородозависимости ($FiO_2 > 0,4$), 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).

С целью оценки агрессивности мероприятий интенсивной терапии оценивали индекс инвазивности ИВЛ (Шмаков А.Н., 2020).

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.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем исследуемым новорождённым выполняли клиничко-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. 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).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 отличалось от нормального, количественные признаки 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. 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

В зависимости от основного заболевания, явившегося причиной развития респираторного дистресса, 176 новорождённых 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. 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.

Отношение SpO_2/FiO_2 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.

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 (13 [0; 52] против 164 [49; 521] часов), продолжительность лечения в ОРИТ (6 [4; 11] против 81 (87,1) суток) и частота осложнений 25 (30,1) против 81 (87,1) случаев.

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.

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.

Масса тела при рождении менее 1395 г и срок гестации меньше 30,55 недель – ключевые факторы, определяющие необходимость проведения инвазивной ИВЛ у детей с РДСН (таблица 1).

Таблица 1 – 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

Исследуемая когорта из 155 новорожденных недоношенных 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).

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. 8), 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).

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 рН ($R = -0,24$; $p = 0,007$); 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. Уровень аланинаминотрансферазы оказался статистически значимо ниже в I группе.

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.

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).

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 H_2O соответственно, а РЕЕР – 6,2 и 5,8 см H_2O , 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.

Неинвазивная респираторная поддержка в родильном зале 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).

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 (таблица 2). 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 2 – 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 1мин, баллы	6 [5; 7]	5 [4; 6]	0,000
Оценка по шкале Апгар на 5мин, 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

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 концентрация 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. Выявлена положительная корреляционная зависимость слабой силы между оценкой по шкале

Сильвермана–Андерсен и напряжением углекислого газа в венозной крови ($r=0,35$, $p=0,045$).

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 SpO_2/FiO_2 у них было значительно ниже по сравнению с пациентами с благоприятным исходом – 193 vs 166,7; $p=0,02$.

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 3).

Таблица 3 – 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 nSOFA, 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

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 волеической поддержки в первые сутки лечения в ОРИТ (AUC=0,77, чувствительность 68,7%) (таблица 3).

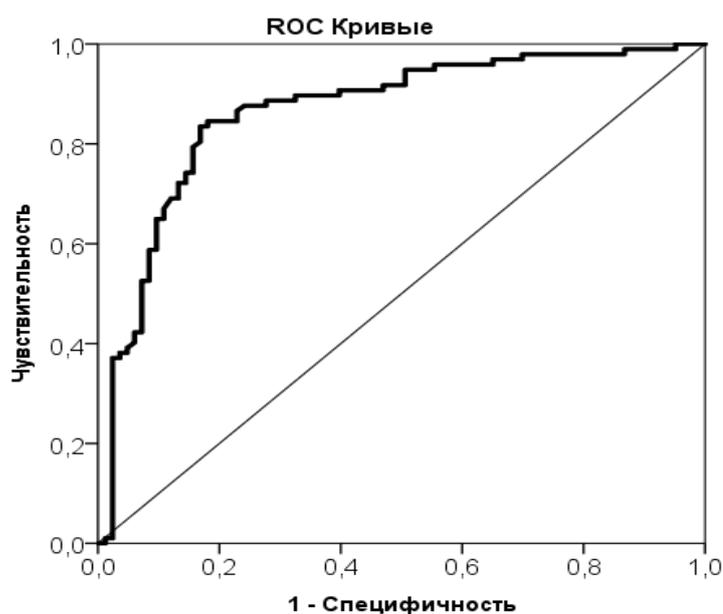
Увеличивают вероятность неблагоприятного исхода респираторного дистресса такие показатели как, масса тела при рождении менее 1475 г – в 14,2 [95% ДИ: 6,4; 30,9] раза, срок гестации менее 31 недели – в 11,8 [95% ДИ: 5,4; 25,7] раз, объем инфузионной терапии в 1 сутки более 80, 5 мл/кг – в 11,8 [95% ДИ: 5,7; 24,6] раз, отношение SpO_2/FiO_2 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.

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 4).

Таблица 4 – 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 = $1 / [1 + e^{-(3,284 + 0,332 \times nSOFA - 0,001 \times \text{масса тела при рождении} - 0,288 \times \text{оценка по шкале Апгар на первой минуте})}]$



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2 – 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 2).

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%.

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 тахипноэ 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 инфекцией. 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 новорождённых 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 волемиической 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Александрович, Ю.С. Эпидемиология и исходы респираторного дистресса у новорожденных / Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова, С.В. Васильев, И.В. Боронина, Ю.В. Быков // **Вестник анестезиологии и реаниматологии** – 2023. – Том 20, №3. – С. 75-83. (ВАК, Scopus).
2. Иванов, Д.О. Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова // **Вестник анестезиологии и реаниматологии** – 2024. – Том 21, №4. – С. 112–121. (ВАК, Scopus).
3. Иванов, Д.О. Прогнозирование исходов респираторного дистресса у новорожденных: многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова, Н.Н. Артемьев, Л.В.

Колотилов, И.В. Боронина, Е.В. Дубова // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова**. – 2025. – №4. – С 137-147. (ВАК, Scopus).

4. Александрович, Ю.С. Особенности течения и тактики интенсивной терапии респираторного дистресса у недоношенных новорожденных / Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова, Д.О. Иванов, Д.А. Лебедев // **Педиатр**. 2025;16(5):15–24. (ВАК).

5. Александрович, Ю.С. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода респираторного дистресса у новорожденных / Ю.С. Александрович, Д.А. Темирова, Д.О. Иванов // **Children’s Medicine of the North-West**. 2025;13(4):103-115 (ВАК).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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

СРАР – 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)

FiO₂ – 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)