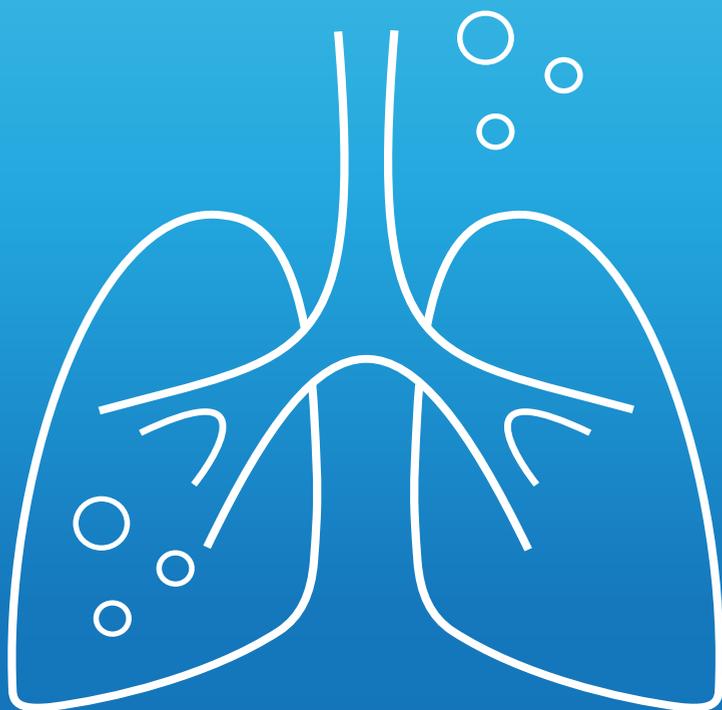
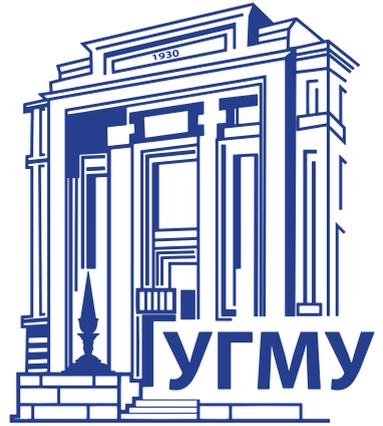


Е. В. Шестак,
О. П. Ковтун,
О. Л. Ксенофонтова

Транзиторное тахипноэ у новорожденных

Монография





Ministry of Health of the Russian Federation
Ural State Medical University

**Evgenii V. Shestak,
Olga P. Kovtun,
Olga L. Ksenofontova**

Transient Tachypnea in Newborns

Monograph

Edited by Olga P. Kovtun

Ekaterinburg
USMU
2023

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

**Е. В. Шестак,
О. П. Ковтун,
О. Л. Ксенофонтова**

Транзиторное тахипноэ у новорожденных

Монография

*Под общей редакцией доктора медицинских наук,
профессора, академика РАН О. П. Ковтун*

Публикуется по решению научного методического совета УГМУ
(протокол № 2 от 10.11.2023)

Екатеринбург
УГМУ
2023

УДК 616.24-008.441-053.34

ББК 57.334.12

Ш51

Рецензенты:

В. В. Зубков — доктор медицинских наук, профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова (Москва, Россия);

Д. Ю. Овсянников — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва, Россия)

Шестаков, Евгений Вячеславович.

Ш51 Транзиторное тахипноэ у новорожденных : монография / Е. В. Шестаков, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова ; под общ. ред. д-ра мед. наук, проф., акад. РАН О. П. Ковтун ; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2023. — 144 с. — ISBN 978-5-00168-047-5. — Текст. Изображение : непосредственные.

Монография содержит в себе экспертный взгляд на проблему транзиторного тахипноэ у новорожденных. Цель издания — на основании отечественных и зарубежных согласительных документов, а также собственного опыта специалистов представить основные сведения о патогенетических основах, эпидемиологии, факторах риска, особенностях клинической картины, диагностических критериях, методах терапии, профилактике, прогнозе вероятного развития заболевания, его тяжести и исходах. Информация дает возможность дифференцировать заболевание и персонализировать тактику лечения.

Монография предназначена педиатрам, неонатологам, пульмонологам, анестезиологам-реаниматологам, врачам других специальностей, ординаторам, слушателям системы непрерывного медицинского образования.

Библиогр.: 211 назв. Табл. 1. Рис. 22. Прил. 1.

УДК 616.24-008.441-053.34

ББК 57.334.12

ISBN 978-5-00168-047-5

© Уральский государственный
медицинский университет, 2023

Содержание

Список сокращений и обозначений	6
Введение	13
Патогенез.....	16
Эпидемиология и факторы риска.....	26
Клиническая картина	33
Диагностика	36
Лечение.....	47
Прогнозирование развития и течения	77
Исходы.....	84
Профилактика.....	90
Заключение	92
Библиографический список	94
Приложение. Практические рекомендации по тактике ведения новорожденных пациентов с транзиторным тахипноэ	121
Информация об авторах	141
Summary.....	142

Список сокращений и обозначений

АБТ	— антибактериальная терапия
АД	— артериальное давление
АДМА	— асимметричный диметиларгинин
АКТГ	— адренкортикотропный гормон
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПр	— врожденный порок развития
ВЧИВЛ, HFV	— высокочастотная искусственная вентиляция легких (<i>англ.</i> High-Frequency Ventilation)
ГВ	— гестационный возраст
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ДИ	— доверительный интервал
ДМЖП	— дефект межжелудочковой перегородки
ДН	— дыхательная недостаточность
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ЕКПЦ	— Екатеринбургский клинический перинатальный центр
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИСПП	— инфекция, специфичная для перинатального периода
ИЭЛ	— интерстициальная эмфизема легких
КОС	— кислотно-основное состояние

КТ	— компьютерная томография
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
МДА	— малоновый диальдегид
МИА	— модифицированный ишемией альбумин
миел	— миелоциты
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МО	— медицинские организации
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НО	— физиологическое неонатальное отделение
НСГ	— нейросонография
ОАК	— общий анализ крови
ОАП	— открытый артериальный проток
ОПН	— отделение патологии новорожденных
ОР	— относительный риск
ОРЗ	— острое респираторное заболевание
ОРИТН	— отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОРС	— открытая реанимационная система
ОС	— окислительный стресс
ОШ	— отношение шансов
п/я	— палочкоядерные нейтрофилы
ПВИ	— перивентрикулярная ишемия
ПВЛ	— перивентрикулярная лейкомаляция
ПВХ	— поливинилхлорид
ПикЧД	— пиковая частота дыхания
ПИТ	— палата интенсивной терапии
ПЛГ	— персистирующая легочная гипертензия
ПКВ	— постконцептуальный возраст
ПКТ	— прокальцитонин
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
с/я	— сегментоядерные нейтрофилы
САМ	— синдром аспирации мекония
СД	— сахарный диабет

СОД	—	супероксиддисмутаза
СРБ	—	С-реактивный белок
СЭК	—	субэпендимальное кровоизлияние
Т3	—	трийодтиронин
Т4	—	тироксин
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТТН	—	транзиторное тахипноэ новорожденного
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФОЕ	—	функциональная остаточная емкость
ЦИ	—	церебральная ишемия
ЦМВ	—	цитомегаловирус
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦО	—	церебральная оксигенация
ЧД	—	частота дыхания
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКМО	—	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКО	—	экстракорпоральное оплодотворение
ЭТТ	—	эндотрахеальная трубка
ЭХО-КГ	—	эхокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалограмма
ADRB1 и ADRB2	—	гены β_1 - и β_2 -адренорецепторов (<i>англ.</i> β_1 Adrenoceptor, β_2 Adrenoceptor)
ALPS	—	применение антенатальных стероидов при риске преждевременных родов в позднем недоношенном сроке беременности (<i>англ.</i> Antenatal Late Preterm Steroids Trial)
AQP4 и AQP5	—	аквапорины 4 и 5 (<i>англ.</i> Aquaporin-4, Aquaporin-5)
AUC	—	площадь под кривой в ROC-анализе (<i>англ.</i> Area Under Curve)
BDNF	—	нейротрофический фактор головного мозга (<i>англ.</i> Brain-Derived Neurotrophic Factor)
Bi-level (или Bi-Phasic) CPAP	—	двухуровневый CPAP (<i>англ.</i> Bi-level (or BiPhasic) Continuous Positive Airway Pressure)
BiCPAP	—	биназальный CPAP (<i>англ.</i> Bi Nasal Continuous Positive Airway Pressure)
Ca ²⁺	—	катион кальция
Cl ⁻	—	анион хлора
CO ₂	—	углекислый газ

COVID-19	—	коронавирусная инфекция 2019 г. (<i>англ.</i> Coronavirus Disease 2019)
CPAP	—	постоянное положительное давление в дыхательных путях (<i>англ.</i> Continuous Positive Airway Pressure)
Cys C	—	цистатин С (<i>англ.</i> Cystatin C)
DLIS	—	дигоксиподобное иммунореактивное вещество (<i>англ.</i> Digoxin-Like Immunoreactive Substance)
E	—	выдох (<i>англ.</i> Expiration)
ENaC	—	эпителиальные натриевые каналы (<i>англ.</i> Epithelial Sodium Channel)
ESPGHAN	—	Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (<i>англ.</i> European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
FiO ₂	—	фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (<i>англ.</i> Fraction of Inspired Oxygen)
HFNC	—	высокопоточные назальные канюли (<i>англ.</i> High-Flow Nasal Cannula)
Hz	—	частота осцилляторных колебаний
I	—	вдох (<i>англ.</i> Inspiration)
ID	—	внутренний диаметр [эндотрахеальной трубки] (<i>англ.</i> Inside Diameter)
IRR	—	коэффициент заболеваемости (<i>англ.</i> Incidence Rate Ratio)
K ⁺	—	катион калия
L	—	длина
LFNC	—	низкопоточные назальные канюли, или O ₂ -«усы» (<i>англ.</i> Low-Flow Nasal Cannula)
LUS	—	ультразвуковое исследование легких (<i>англ.</i> Lung Ultrasound)
m	—	масса тела
MAP	—	среднее давление в дыхательных путях (<i>англ.</i> Mean Airway Pressure)
MnCPAP	—	мононазальный CPAP (<i>англ.</i> Mono Nasal Continuous Positive Airway Pressure)
Na ⁺	—	катион натрия
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	—	натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза

NaCl 0,9 %	— физиологический раствор
NCPAP	— одноуровневый назальный CPAP (<i>англ.</i> Nasal Continuous Positive Airway Pressure)
Fr	— частота в режиме ВЧИВЛ (<i>англ.</i> Frequency)
NGF-β	— фактор роста нервов бета (<i>англ.</i> Beta-Nerve Growth Factor)
NHFVPV	— назальная высокочастотная перкуссионная вентиляция (<i>англ.</i> Nasal High-Frequency Percussive Ventilation)
NHFV	— назальная высокочастотная вентиляция (<i>англ.</i> Nasal High-Frequency Ventilation)
NIPPV	— назальная прерывистая вентиляция с положительным давлением (<i>англ.</i> Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation)
NIRS	— близкая к инфракрасной спектрометрия (<i>англ.</i> Near-Infrared Spectroscopy)
NLR	— индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (<i>англ.</i> Neutrophil to Lymphocyte Ratio)
NO	— оксид азота
NRBC	— абсолютное количество ядросодержащих эритроцитов (<i>англ.</i> Nucleated Red Blood Cell)
NT-proBNP	— N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (<i>англ.</i> N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide)
O ₂	— кислород
OD	— внешний диаметр [эндотрахиальной трубки] (<i>англ.</i> Outer Diameter)
OSI	— индекс окислительного стресса (<i>англ.</i> Oxidative Stress Index)
PEEP	— положительное давление в конце выдоха (<i>англ.</i> Positive End-Expiratory Pressure)
PEPaNIC	— детское парентеральное питание в педиатрических отделениях интенсивной терапии (<i>англ.</i> Pediatric Parenteral Nutrition in the Intensive Care Unit)
pCO ₂	— парциальное давление углекислого газа в крови
pH	— водородный показатель (<i>лат.</i> pondus Hydrogenii)
PIP	— пиковое инспираторное давление (<i>англ.</i> Peak Inspiratory Pressure)

pO ₂	—	парциальное давление O ₂ в крови
pO ₂ /FiO ₂	—	индекс отношения парциального давления O ₂ в артериальной крови к фракции O ₂ во вдыхаемом воздухе
PROGINS	—	ген рецептора прогестерона (<i>англ.</i> Progesterone Receptor Gene)
RANTES	—	хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (<i>англ.</i> Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted)
Rate	—	аппаратная частота дыхания
RDW	—	ширина распределения красных клеток, или индекс анизоцитоза эритроцитов (<i>англ.</i> Red Cell Distribution Width)
REFSAL	—	исследование «Дыхательная недостаточность с сальбутамолом» (<i>англ.</i> Respiratory Failure with Salbutamol)
ROC	—	рабочая характеристика приемника (<i>англ.</i> Receiver Operating Characteristic)
SGK1	—	сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемая киназа 1 (<i>англ.</i> Serum- and Glucocorticoid-Inducible Kinase 1)
SpO ₂	—	периферическая сатурация кислорода (<i>англ.</i> Saturation of Peripheral Oxygen)
SP-B	—	сурфактантный белок В (<i>англ.</i> Surfactant Protein B)
ТАСС	—	гены T-47C, A46G, C79G и C491T
TACHYPNEA	—	транзиторное тахипное новорожденного, аспирация мекония или крови, врожденные пороки развития, синдром гиалиновых мембран или дефицит сурфактанта, врожденная пневмония, выпот в плевральной полости, синдром утечки воздуха — пневмоторакс, пневмомедиастинум (<i>англ.</i> TTN, Aspiration, Congential Anomalies, Hyaline Membrane Disease, Pneumonia, Effusion, Air-Leak Syndromes)
TAS	—	общий антиоксидантный статус (<i>англ.</i> Total Antioxidant Status)
Tins	—	время вдоха

VEGF	—	васкулоэндотелиальный фактор роста (<i>англ.</i> Vascular Endothelial Growth Factor)
TOS	—	оксидантный статус (<i>англ.</i> Total Oxidant Status)
VG	—	опция гарантированного объема (<i>англ.</i> Volume Guarantee)
Vt	—	дыхательный объем (<i>англ.</i> Tidal Volume)
VTG	—	целевой, или гарантированный, дыхательный объем (<i>англ.</i> Tidal Volume Guarantee)
VTV	—	вентиляция с гарантированным, или целевым, объемом (<i>англ.</i> Volume Targeted Ventilation)
ΔP	—	амплитуда в режиме ВЧИВЛ

Введение

Роды и ближайший послеродовой период являются одним из самых важных этапов индивидуального развития человека — онтогенеза. Переход ребенка к внеутробной жизни сопровождается серией сложных процессов перестройки работы всех органов и систем, наиболее существенные из которых происходят в кардиореспираторной системе. В самых ранних опубликованных акушерских пособиях характеристикой здорового новорожденного являлся его громкий крик, а все мероприятия по первичной помощи были направлены на стимуляцию спонтанного дыхания, что актуально и в настоящее время. Крик ребенка — важнейший признак освобождения легких от фетальной жидкости и заполнения альвеол воздухом. В отсутствие патологии каждый последующий вдох становится все глубже и ритмичней, увеличивается как дыхательный объем, так и минутная вентиляция. Одновременно с этим происходят снижение сосудистого сопротивления в легких и увеличение кровотока по малому кругу кровообращения [89].

Большая часть новорожденных (около 85 %) не требует помощи в родовом зале. Однако в остальных случаях для становления самостоятельного дыхания требуется медицинское вмешательство [11]. Именно дыхательная недостаточность (ДН) является главной причиной проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения и в первые часы жизни ребенка [47; 66; 76]. Возникает ДН вследствие различных причин: незрелости легких и дыхательного центра, задержки фетальной жидкости в легких, внутриутробной инфекции (пневмонии и сепсиса), синдрома утечки воздуха, обструкции дыхательных путей меконием или кровью, асфиксии при рождении, врожденных

пороков развития (ВПР) и других состояний [76]. Вместе с тем в доношенном и позднем недоношенном сроках причиной большинства случаев дыхательных нарушений является транзиторное тахипноэ новорожденного (ТТН) [107].

Транзиторное тахипноэ новорожденного¹ — респираторное заболевание, которое может проявляться у младенцев любого гестационного возраста вскоре после рождения; характеризуется задержкой резорбции фетальной легочной жидкости, что приводит к развитию неспецифической картины дыхательной недостаточности различной тяжести, и купированием симптомов от нескольких часов до трех суток [4; 5; 164]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), заболевание кодируется как P22.1 — Транзиторное тахипноэ у новорожденного.

Важно отметить, что такое наименование болезни зачастую ведет врача к неверным диагностическим и тактическим решениям. Слово «тахипноэ» в названии заболевания описывает один из неспецифических симптомов, который часто может отсутствовать, а клиническая картина ТТН при этом проявляется только стонущим дыханием. Слово «транзиторное» ослабляет бдительность клинициста, который ошибочно относит заболевание к ряду физиологических переходных состояний периода новорожденности. Действительно, в большинстве случаев ТТН имеет легкое течение с купированием симптомов в течение короткого времени [4; 211], однако при отсроченной или неэффективной терапии высока вероятность быстрого прогрессирования ДН и необходимости в более агрессивном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [30; 46; 53; 66; 200]. Как следствие, согласно зарубежным популяционным исследованиям, ТТН в России диагностируется значительно реже, в сравнении с другими странами [47; 66], а неонатолог, сталкиваясь с тяжелым респираторным статусом пациента, чаще всего устанавливает диагноз «врожденная пневмония», являясь невольным заложником определения «транзиторное тахипноэ» [7].

Серьезным осложнением респираторных патологий, в т. ч. ТТН поздних гестационных сроков, является развитие персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) [109; 124], что требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) агрессивными параметрами [124]

¹ В различных источниках встречаются следующие наименования заболевания: транзиторное тахипноэ (у) новорожденного, преходящее тахипноэ (у) новорожденного. В монографии мы будем именовать его транзиторное тахипноэ новорожденного.

с высокой фракцией кислорода (*англ.* Fraction of Inspired Oxygen, FiO_2), а также экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО) [109; 172]. В настоящее время поиск эффективных и безопасных методов лечения ТТН продолжается, однако основной вектор исследований направлен на оптимизацию неинвазивных способов респираторной поддержки [24; 32; 90; 151; 156; 172].

Несмотря на то, что ТТН является одним из самых распространенных заболеваний раннего неонатального периода, в понимании его диагностики и терапии сохраняется много неопределенных моментов. Для сравнения: на поисковый запрос «респираторный дистресс-синдром новорожденных» (*англ.* respiratory distress syndrome in newborns) электронная библиотека PubMed демонстрирует около 20 тыс. результатов (с 1946 г.), а на «транзиторное тахипноэ у новорожденных» (*англ.* transient tachypnea in newborns) — всего 500 (с 1966 г.). Отсутствие протоколов и клинических рекомендаций зачастую ведет не только к диагностическим ошибкам, но и к совершенно разнонаправленным терапевтическим стратегиям — от профилактического применения респираторной поддержки в родильном зале до выжидательной тактики, приводящей к самостоятельному купированию симптомов либо декомпенсации состояния с переводом ребенка на инвазивную ИВЛ.

В связи с перечисленными особенностями заболевания в монографии представлены современные данные, основанные на принципах доказательной медицины по этиологии, патогенезу, факторах риска, клинической картине, диагностических подходах, способах прогнозирования ТТН и исходах заболевания. Также приведены практические рекомендации по тактике ведения новорожденных пациентов с транзиторным тахипноэ (приложение).

Авторы выражают благодарность Н. Е. Старковой за помощь при подготовке рукописи.

Патогенез

Вопросы патогенеза ТГН крайне важны не только с научной, но и с сугубо практической точки зрения. Именно понимание механизма развития заболевания дает нам расширенное представление о возможностях профилактики, методах дифференциальной диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения и прогнозирования исхода ТГН.

Впервые описание серии клинических случаев из 8 пациентов, не подходящих под описание других причин дыхательной недостаточности (асфиксии, пневмонии, аспирации и др.), но имеющих общие клинические признаки, было представлено М. Э. Эвери и др. (*англ.* M. E. Avery et al.) в 1966 г. [35]. Имея представление о фетальной жидкости и основываясь на клинических симптомах и динамике рентгенологической картины, авторы предположили, что развитие заболевания связано именно с замедленным удалением жидкости из легких. Однако механизмы очищения легких и факторы, замедляющие этот процесс, были еще не известны. Дальнейшие исследования подтвердили, что ключевым процессом в патогенезе ТГН является задержка фетальной жидкости (в источниках ее также называют альвеолярной и легочной).

Развитие легких у человеческого эмбриона начинается уже с 3 недели жизни и продолжается в детском и подростковом возрасте. Происходят одновременные процессы роста, дифференцировки дыхательных путей и сосудистой системы. Объем легких плода напрямую зависит от продукции фетальной жидкости. Также важную роль играет объем околоплодных вод и дыхательные движения, совершаемые плодом внутриутробно. Исследования на плодах овец показали, что гиперплазии или гипоплазии легких можно добиться, регулируя объем околоплодных вод. Маловодие и экспериментальное блокирование дыхательных

движений у животных моделей приводили к гипоплазии легких [104]. Однако фетальная жидкость синтезируется легкими плода, а не образуется из околоплодной жидкости. Также важно отметить, что жидкости имеют разный состав — фетальная содержит больше анионов хлора (Cl^-), но меньше катионов натрия (Na^+) и бикарбонатов в сравнении с амниотической [154].

Примерно на 6 неделе внутриутробной жизни эпителий легких плода начинает секретировать фетальную жидкость со скоростью 1,5–2,0 мл/кг/ч. Пневмоциты II типа секретируют Cl^- , вслед за которым Na^+ и вода пассивно движутся в просвет альвеол. Максимально скорость секреции жидкости увеличивается до 5 мл/кг/ч к концу беременности и достигает объема 25–30 мл/кг к моменту рождения, что примерно равно функциональной остаточной емкости легких новорожденного. За несколько дней до начала физиологических вагинальных родов продукция жидкости снижается [89].

В ингибировании продукции фетальной жидкости во время и после родов участвует большое количество гормонов и медиаторов: вазопрессин, катехоламины, аргинин, кортизол, простагландин E2 и предсердный натрийуретический гормон. С началом родовой деятельности адренергическая стимуляция, а также эндогенные фетальные и материнские гормоны, проникающие через плаценту, активируют у плода эпителиальные натриевые каналы (ENaC), которые запускают процесс резорбции фетальной жидкости. ENaC — специфический белок, находящийся в апикальной части эпителиальных клеток почек, кишечника и легких, который регулирует транспорт катионов натрия и калия (Na^+ и K^+) [89]. Процесс очищения легких от фетальной жидкости начинается с пассивной диффузии натрия через ENaC, расположенные на поверхности пневмоцитов II типа. Вслед за натрием по градиенту осмотического давления через каналы аквапоринов 4 и 5 (AQP4 и AQP5), расположенные в пневмоцитах I типа, альвеолы покидает вода, попадая сначала в интерстициальную ткань, далее — в кровеносные и лимфатические сосуды [43; 126; 208]. Известно исследование трахеального аспирата у новорожденных с транзиторным тахипноэ методом полуколичественного иммуноблотинга, которое показало более высокую экспрессию AQP5 по сравнению с пациентами с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и другими детьми, имеющими патологическую картину рентгенограммы легких [78].

Несмотря на то, что выводы упомянутого исследования неоднозначны, можно предположить, что активация AQP5 у детей с ТТН носит

компенсаторный характер, позволяя легким быстрее очищаться от фетальной жидкости. Активации ENaC также способствует резкое повышение напряжения кислорода в тканях после рождения — с ростом сатурации крови (SpO_2) — от 65 до 85–90 % в течение 10 мин. Большая часть фетальной жидкости должна покинуть легкие ребенка в течение 2–6 ч. после рождения, а общий ее объем у доношенного новорожденного составляет примерно 100 мл [154]. В экспериментальных животных моделирование блокирование ENaC приводило к тотальной задержке фетальной жидкости в легких, развитию прогрессирующего респираторного дистресса и смерти [62].

Графически процесс клиренса фетальной жидкости во время беременности и родов представлен на рис. 1. Значимую роль в задержке резорбции фетальной жидкости может играть оксид азота (NO), который влияет на тонус сосудов и регуляцию пульмонарного кровотока. В последние годы изучается связь сосудистых заболеваний и асимметричного диметиларгинина (ADMA), который является структурным аналогом L -аргинина и функционально ингибирует синтез NO . В одном из исследований инстиляция NO в дыхательные пути плодам ягнят внутриутробно приводила к снижению у них продукции фетальной жидкости. Недостаток NO в эндотелии, в свою очередь, приводит к вазоспазму. У детей с транзиторным тахипноэ отмечается повышенная концентрация ADMA , ассоциированная со спазмом легочных сосудов, ведущим к замедлению выведения фетальной жидкости из легких, что может стать причиной дыхательных нарушений [95].

Также обнаружена связь между уровнями гормонов щитовидной железы и транзиторным тахипноэ у поздних недоношенных и доношенных детей. В одном из исследований проводился забор крови у детей не менее чем через 48 ч. после рождения. По сравнению с детьми контрольной группы у доношенных новорожденных с рассматриваемым заболеванием уровень тиреотропного гормона (TTH) был значительно выше, тогда как у поздних недоношенных и доношенных новорожденных с транзиторным тахипноэ уровень тироксина (T4) был значительно ниже, но для понимания роли гормонов щитовидной железы в патогенезе, диагностике и возможном прогнозе TTH требуются дополнительные исследования [167]. Как упоминалось выше, роль кортизола в патогенезе TTH доказана исследованием, достоверно показавшим низкий уровень гормона в пуповинной крови у детей с TTH , по сравнению со здоровыми новорожденными, и его обратную корреляцию с продолжительностью тахипноэ [204].

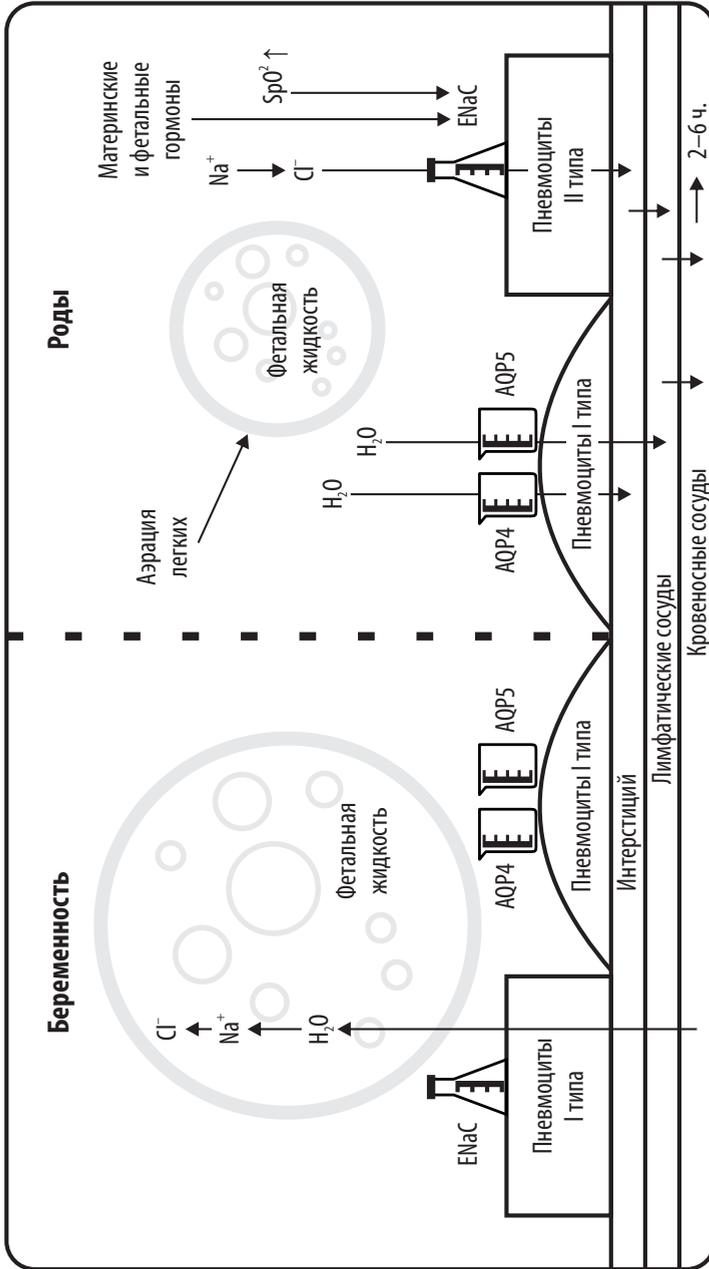


Рис. 1. Клиренс фетальной жидкости во время беременности и родов²

² Иллюстративный материал, представленный в издании, если не указано другое, — Е. В. Шестака.

С начала XX в. ученые высказывали предположение, что в становлении эффективного дыхания после рождения ведущую роль играет процесс вагинальных родов и при углубленном обзоре патогенетических механизмов развития ТГН необходимо отдельно остановиться на тех факторах, которые сопровождают роды. В 1962 г. У. Борелл и И. Фернстрём (*англ.* U. Borell and I. Fernström) пришли к выводу, что механическое сдавление грудной клетки и брюшной полости, а также сгибание тела ребенка при родах приводит к уменьшению объема легких, повышению транспульмонального давления и изгнанию фетальной жидкости [62]. Однако дальнейшие исследования показали, что таким образом может быть удалено только 25–33 % фетальной жидкости [177], а во время первых вдохов жидкость все равно заполняет дыхательные пути. Следовательно, сдавление грудной клетки при естественных родах вносит значительно меньший вклад в процесс очищения легких от жидкости в сравнении с другими механизмами, хотя в течение длительного времени именно ему придавали особое значение [103]. В процессе подготовки организма плода к естественным родам в срок в легких происходят масштабные изменения, связанные с созреванием описанных выше механизмов клиренса фетальной жидкости. В связи с этим оперативные роды не позволяют своевременно и эффективно задействовать эти процессы. Еще большее значение в оперативных родах имеет отсутствие естественного стресса, который испытывают мать и ребенок при вагинальных родах, и вместе с тем отсутствие адренергической стимуляции — выброса катехоламинов. Как указано выше, эти факторы непосредственно влияют на активацию аквапоринов, эпителиальных натриевых каналов и транспорт ионов и воды из легких ребенка.

Следующим фактором считается сниженная функция сурфактанта у доношенных детей, рожденных путем планового кесарева сечения. При анализе желудочного аспирата, собранного в течение 30 мин. после рождения у 42 доношенных новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) ≥ 37 недель (21 ребенок с транзиторным тахипноэ и 21 здоровый новорожденный), выявлено, что результаты подсчета пластинчатых телец и тестов стабильных микропузырьков были значительно ниже в группе ТГН, чем в контрольной группе ($p = 0,004$ и $0,013$ соответственно). У детей с ТГН, нуждающихся в кислороде (O_2) в течение ≥ 24 ч. после рождения, наблюдалось меньшее количество пла-

стинчатых тел, чем у детей, нуждающихся в кислороде в течение <24 ч. ($p = 0,029$). В возрасте 48 ч. стабильное количество микропузырьков было значительно ниже в группе с O_2 -терапией ≥ 48 ч., чем в группе, которой требовался $O_2 < 48$ ч. ($p = 0,047$) [186].

Наряду с активацией ENaC, важное значение в клиренсе фетальной жидкости играет аэрация легких [101]. Рентгеноконтрастные исследования на спонтанно дышащих новорожденных кроликах показали, что именно процесс первого вдоха и последующей аэрации играет решающую роль в очищении легких от фетальной жидкости (рис. 2). В фазу вдоха происходит первичное заполнение легких воздухом без возврата жидкости в альвеолы между вдохами [74; 86].

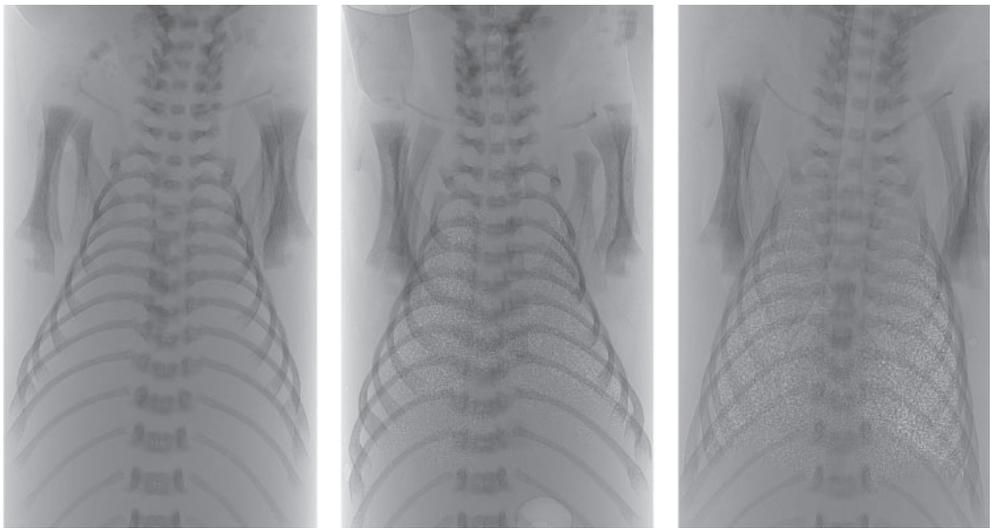
*a**б**в*

Рис. 2. Фазово-контрастный рентген новорожденных крольчат, рожденных путем кесарева сечения и убитых до первого вдоха (*a*), на 30 с. (*б*), на 3 мин. (*в*) после рождения. На снимке плода легкие заполнены жидкостью, структур дыхательных путей не видно.

Однако на каждом последующем изображении визуализируются трахея, бронхи и более дистальные отделы трахеобронхиального дерева [91]

Растяжение альвеол при дыхании также активизирует ENaC, а положительное давление в дыхательных путях не только предотвращает коллапс альвеол, но и увеличивает синтез сурфактанта [132]. Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что любые причины,

препятствующие первому вдоху, например асфиксия, могут приводить к задержке фетальной жидкости и развитию ТТН.

Изначальный избыточный объем фетальной жидкости также может препятствовать нормальной аэрации, затрудняя своевременное очищение дыхательных путей. В процессе развития ТТН фетальная жидкость накапливается в интерстиции легких, однако под действием различных факторов может поступать обратно в альвеолы [74; 89].

Еще одно направление в исследованиях — анализ уровня дигоксиноподобного иммунореактивного вещества (*англ.* Digoxin-Like Immunoreactive Substance, DLIS) в сыворотке крови. Важное свойство DLIS заключается в ингибировании активности натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФаза), что может оказывать значимое влияние на реабсорбцию фетальной жидкости в легких. В исследовании М. Ялаза и др. (*англ.* M. Yalaz et al.) 2013 г. обнаружено, что уровни DLIS в плазме были статистически выше в группе ТТН ($(0,66 \pm 0,37)$ нг/мл), по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($(0,24 \pm 0,20)$ нг/мл), как в 1-е сутки ($p < 0,01$), так и на 7-е сутки жизни ($p < 0,05$). Для группы ТТН обнаружена достоверная положительная корреляция между уровнем DLIS в плазме и максимальной частотой дыхания, продолжительностью тахипноэ и длительностью госпитализации. Таким образом, повышение уровня DLIS может быть первичным или вторичным событием в прогрессировании ТТН. Вторичное проявление компенсаторных механизмов DLIS может как уменьшить перегрузку легких жидкостью из-за уже нарушенных функций сердца у пациентов за счет увеличения диуреза и натрийуреза, так и способствовать патогенезу заболевания путем ингибирования альвеолярной Na^+/K^+ -АТФазы, что снижает резорбцию фетальной жидкости плода и новорожденного [132].

Прослежена связь между дефицитом витамина D и респираторными нарушениями у новорожденных, а именно ТТН. В исследовании «случай — контроль» обследованы 34 ребенка с транзиторным тахипноэ и 82 здоровых новорожденных контрольной группы, а также их матери. В результате проведенного анализа средние уровни витамина D в сыворотке у детей с заболеванием и их матерей были $(8,11 \pm 4,32)$ нг/мл против $(12,6 \pm 10,12)$ нг/мл в группе новорожденных контрольной группы и их матерей ($p < 0,001$). Средние различия (95 % доверительного интервала (ДИ)) уровня витамина D у новорожденных

и матерей между двумя группами составили 11,10 (7,92–14,28) и 13,36 (7,90–18,08) нг/мл соответственно. В группе ТТН у 100 % младенцев уровень витамина D был ниже 30 нг/мл (79,4 % — тяжелый, у 17,6 % — умеренный, 3,0 % — легкий дефицит). Однако уровни витамина D ниже 30 нг/мл наблюдались и у 76,4 % новорожденных в контрольной группе (28,8 % — тяжелая, у 31,2 % — умеренная, 16,4 % — легкая недостаточность), $p < 0,001$ [52].

Другое перспективное исследование 30 пар новорожденных с транзиторным тахипноэ и их матерей, в сравнении с 30 парами здоровых новорожденных и их матерей, также показало статистически достоверно более низкий уровень витамина D в группе ТТН ($p < 0,001$). Более того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем витамина D у ребенка и средней продолжительностью госпитализации ($p < 0,001$) [128]. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что у матерей с факторами риска развития ТТН может проводиться коррекция дефицита витамина D во время беременности в целях снижения частоты ТТН и уменьшения его тяжести.

В одноцентровом исследовании М. С. Демиртаса и др. (англ. M. S. Demirtas et al.) 2023 г. проведен анализ окислительного стресса (ОС; общий антиоксидантный статус (англ. Total Antioxidant Status, TAS), оксидантный статус (англ. Total Oxidant Status, TOS), индекс окислительного стресса (англ. Oxidative Stress Index, OSI) и тиолдисульфидного гемостаза) у поздних недоношенных и доношенных новорожденных с транзиторным тахипноэ. В результате уровни общего тиола, измеренные до лечения методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (англ. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), составили 429,5 (369,5; 487) мкмоль/л в группе поздних недоношенных и 425 (370; 475) мкмоль/л — доношенных ($p = 0,741$). Также обнаружены значительные изменения уровней TOS, OSI и TAS после лечения CPAP в группе поздних недоношенных ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,012$ соответственно). Кроме того, установлено, что уровень дисульфидов, составлявший до лечения 26,2 (19,2; 31,7), после него снизился до 19,5 (15,5; 28,75) ($p = 0,001$) у поздних недоношенных [33]. По итогам исследования можно сделать выводы, что окислительный стресс является сопутствующим процессом развития ТТН, а также может играть роль в патогенезе развития заболевания.

В течение нескольких десятилетий продолжается поиск генетических нарушений, связанных с развитием ТТН. В связи с тем, что недостаточность сурфактанта может играть роль в патогенезе заболевания, в исследовании Э. Тутдиби и др. (*англ.* E. Tutdibi et al.) 2003 г. проведен скрининг дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 83 доношенных новорожденных и 75 детей с транзиторным тахипноэ на генетические вариации сурфактантного белка В (*англ.* Surfactant Protein В, SP-B) — гетерозиготные мутации 121ins2 или полиморфизмы интрона 4. Однако статистической разницы в частоте вариаций интрона 4 между контролем и группой ТТН не было обнаружено (8,4% против 10,7%). Ни один из новорожденных не был гетерозиготным по мутации 121ins2 SP-B [196].

Поскольку резорбция фетальной жидкости плода является катехоламинозависимым процессом, в исследовании И. Аслан и др. (*англ.* E. Aslan et al.) 2008 г. поставлена цель выяснить, действуют ли полиморфизмы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (*англ.* β_1 Adrenoceptor, β_2 Adrenoceptor; ADRB1, ADRB2), изменяющих активность катехоламинов, на развитие ТТН. В результате анализа показано, что гомозиготы β_1 Ser49Gly имеют более высокий риск ТТН (отношение шансов (ОШ) — 18,5; 95% ДИ — 1,5–229,0; $p = 0,023$), чем носители аллеля β_1 Ser49. Дальнейший анализ показал значительную связь гаплотипов Т-47С, А46G, С79G и С491Т (ТАСС) в гене ADRB2 с ТТН ($p = 0,048$). Таким образом, выявлены генетические вариации с потерей функции, которые могут предрасполагать к развитию ТТН — гомозиготность по β_1 Gly49 и гаплотип ТАСС гена ADRB2 [197].

Также существует исследование по оценке полиморфизма гена сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 (SGK1), которая влияет на контроль эпителиальных натриевых каналов. Включены доношенные пациенты с ТТН и группа контроля здоровых детей, по 32 ребенка в каждой группе. Кровь на анализ забирали в течении первых пяти суток. В результате исследования выявлены гетерозиготные аллели rs1057293 (3/28) и rs1743966 (8/28), расположенные в кодирующей области гена SGK1. Кроме того, в кодирующей области гена SGK1-1 Arg97Ile (1/28), который вызывает изменения аминокислот, имелась генотипическая частота 0,0357, в Arg97Ile была выявлена мутация [102].

Предположение о том, что в патогенезе ТТН играет роль активность женских половых гормонов изучена в исследовании М. Альте-

ра и др. (*англ.* M. Alter et al.) 2010 г. После анализа полиморфизма гена рецептора прогестерона (*англ.* Progesterone Receptor Gene, PROGINS) у 2352 пар ребенок — мать выявлено, что наличие мутантного аллеля T2 как у матерей, так и у младенцев ассоциировалось со снижением заболеваемости ТТН дозозависимым образом ($p < 0,01$). Общее количество мутированных T2-аллелей, присутствующих в паре ребенок — мать, ассоциировалось со снижением ТТН ($p < 0,01$) в многопараметрической регрессионной модели. Таким образом, можно предположить, что материнские и эмбриональные мутантные аллели полиморфизма PROGINS защищают от ТТН [127].

Эпидемиология и факторы риска

По данным крупного исследования, включавшего в себя 4 505 новорожденных, ТТН является наиболее частой причиной развития дыхательной недостаточности (42,7 %) в сравнении с такими патологиями, как врожденная инфекция (17,0 %), синдром аспирации мекония (САМ) (10,7 %), дефицит сурфактанта (9,3 %), асфиксия при рождении (3,3 %) и др. [107]. Заболевание преимущественно характерно для поздних недоношенных и доношенных детей, при этом отмечается тенденция к увеличению риска развития ТТН при снижении ГВ. Согласно научным работам, частота развития транзиторного тахипноэ у доношенных новорожденных составляет 0,2–0,6 % [107], среди новорожденных в ГВ 35–36 недель — 5 %, в возрасте 33–34 недели гестации — до 10 % [155; 201]. Как следует из патогенеза ТТН, легкие недоношенного ребенка продолжают продуцировать фетальную жидкость одновременно с незрелостью эпителиальных натриевых каналов и недостатком сурфактанта, что и ведет к большей частоте заболевания. Вместе с тем отмечено, что риск транзиторного тахипноэ ассоциирован не только с поздними недоношенными детьми, но и с ранними доношенными в ГВ 37⁰–38⁶ недель по сравнению с полностью доношенными (39⁰–40⁶ недель) и поздними доношенными (41⁰–41⁶ недель) новорожденными [183; 184]. Проведенное нами ретроспективное исследование показало, что основными причинами ДН на этапе родильного зала являются:

- 1) у доношенных детей:
 - ТТН — 82,0 %;
 - инфекция — 12,6 %;
 - синдром аспирации мекония — 1,9 %;
 - полицитемия — 1,6 %;
 - врожденная анемия — 0,8 %;
 - тяжелая асфиксия при рождении — 0,8 %;
 - другие заболевания — 0,3 %;
- 2) поздних недоношенных с ГВ 35⁰–36⁶ недель:
 - ТТН — 76,1 %;
 - инфекция — 23,1 %;
 - РДС — 0,8 %.

Также стоит отметить, что из 122 детей в исследовании с ГВ 34⁰–34⁶ только у одного ребенка установлен диагноз ТТН, а подавляющее большинство имело диагноз «респираторный дистресс-синдром».

Известно, что отдельные факторы могут существенно влиять на рост заболеваемости. Исследования показывают рост частоты транзиторного тахипноэ до 13 % у поздних доношенных и полностью доношенных новорожденных с родоразрешением путем кесарева сечения [26; 122]. В самых ранних публикациях, описывающих патологии периода новорожденности, отмечена связь кесарева сечения с дыхательными нарушениями у ребенка. Этот фактор состоит из нескольких компонентов. Во-первых, при кесаревом сечении не создается необходимое транспульмональное давление при сжимании грудной клетки и брюшной полости родовыми путями. Во-вторых, при родоразрешении таким путем отсутствуют естественный стресс и гормональный выброс в родах (как у матери, так и у ребенка), что признается более значимым фактором [92]. Даже наличие в анамнезе разрыва околоплодной оболочки, запускающего процесс родов, независимо от дальнейшего метода родоразрешения, снижает риск развития ТТН. При сочетании кесарева сечения и отсутствия родовой деятельности этот риск втрое выше, чем у детей, рожденных также путем кесарева сечения, но проведенного после начала родовой деятельности (частота 3,6 % и 1,2 % соответственно), и более чем в 7 раз выше, чем у детей, рожденных через естественные родовые пути (0,5 %) [169]. По подсчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота родоразрешений с помощью кесарева сечения в мире колеблется около 20 % (рекомендуемый показатель — 10–15 %). В России около 25–30 % детей рожда-

ются оперативным абдоминальным путем. В перинатальных центрах этот показатель увеличивается до 35 % и более в связи с маршрутизацией беременных женщин с соматической и акушерской патологией, что является, с одной стороны, показанием к кесареву сечению, а с другой — многофакторной причиной развития респираторных нарушений у новорожденного [3]. Важно отметить, что стремительные самостоятельные роды не приводят к росту частоты ТТН [93]. Одним из распространенных видов анестезиологического пособия при кесаревом сечении является нейроаксиальная анестезия. По некоторым данным, степень и продолжительность артериальной гипотензии (среднее артериальное давление (АД) <90 мм рт. ст.) у матери после такого вида обезболивания во время планового кесарева сечения связаны с развитием ТТН. Количество беременностей в анамнезе и настоящая многоплодная беременность также ассоциированы с увеличением частоты ТТН [171].

В числе материнских факторов особое значение в увеличении частоты респираторной патологии имеет сахарный диабет, который часто сопровождается васкулопатией, артериальной гипертензией, инфекциями, преждевременными родами, диабетической фетопатией и задержкой внутриутробного развития плода [123]. Однако нужно учитывать, что кесарево сечение может искажать достоверность статистических данных, являясь кофактором ТТН, т. к. при беременности, отягощенной диабетом, оно выполняется чаще. Стоит отметить, что артериальная гипертензия беременных также является независимым фактором риска ТТН [131].

Ожирение матери — один из важных многокомпонентных факторов респираторной заболеваемости новорожденных, т. к. может быть причиной многих патологических состояний женщины (артериальной гипертензии, сахарного диабета, бронхиальной астмы и др.), а также последствием заболеваний эндокринной сферы. Все это, несомненно, не только влияет на созревание легких плода, но и осложняет беременность — это приводит к тому, что матерям с ожирением чаще приходится прибегать к оперативным родам. Среди других известных осложнений у беременных женщин, страдающих ожирением, следует назвать преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, задержку внутриутробного развития плода и осложнения хронических заболеваний [129]. Назначение большого количества лекарств при беременности с ожирением, в т. ч. инсулина при сахар-

ном диабете, представляет собой негативно влияющий фактор на развитие легких ребенка [130].

Еще одним заболеванием матери, ассоциированным с развитием ТТН, является бронхиальная астма. По разным данным, риск ТТН при этом увеличивается почти в 2 раза у мальчиков и в 1,5 раза у девочек. Однако стоит отметить, что хороший контроль клинического течения астмы и современная терапия позволяют значительно снизить частоту ТТН [69; 144].

Тяжелая форма внутривитричного холестаза беременной женщины может более чем в 2 раза повышать частоту ТТН, при этом легкие формы не оказывают существенного влияния [31]. Более низкий уровень витамина D в сыворотке крови матерей и новорожденных, по результатам одного из исследований, был достоверно ниже в группе с реализацией ТТН в сравнении с группой здоровых новорожденных [52].

Актуальной является коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19), перенесенная матерью во время беременности, которая, по некоторым данным, увеличивает у детей частоту возникновения транзиторного тахипноэ и потребность в респираторной поддержке независимо от способа родоразрешения, однако механизм этой связи на 2023 г. не исследован [48]. Отдельно изучено влияние перенесенной матерью при беременности в 3-м триместре COVID-19, вызванной штаммом «омикрон». Инфекция в анамнезе у матери ассоциировалась у детей с более низкой массой тела при рождении ($p = 0,049$), низкой оценкой по шкале Апгар на 5 мин. ($p = 0,019$) и более высокой частотой ТТН (ОШ — 11,929; $p = 0,010$) [72].

Риск развития дыхательных нарушений у новорожденного и ТТН выше у поздних недоношенных и доношенных младенцев, чьи матери имели предыдущего ребенка с респираторной патологией. Важно отметить, что эти заболевания развивались только у тех детей, чьи матери не имели профилактики кортикостероидами в позднем недоношенном сроке настоящей беременности [174]. С повышенным риском ТТН также ассоциируется наличие астмы у старших братьев и сестер пациента — при этом даже без развития заболевания у самого пациента в будущем и его матери в прошлом [82].

Одним из самых важных независимых факторов риска респираторной заболеваемости новорожденных и ТТН является мужской пол ребенка. По данным большинства исследований, изучающих факторы риска ТТН, частота развития заболевания у мальчиков почти в 1,5 раза

выше, чем у девочек [171]. Малая масса тела для соответствующего срока гестации ассоциируется с увеличением частоты ТТН; при рассмотрении большой массы тела для ГВ и макросомии более 4000 г при рождении данные исследований противоречивы [71; 171]. Несмотря на то, что ТТН всегда считалось заболеванием доношенных или поздних недоношенных детей, одно из популяционных исследований показало, что патология встречается и у новорожденных с очень низкой массой тела — до 7,4%, причем со значительным уровнем летальности — до 7,8%. Хотя стоит с осторожностью относиться к диагностическим критериям и дифференциальной диагностике ведущего заболевания при малом весе и гестационном сроке ребенка [171].

Особенности работы перинатальных центров в России заключаются в концентрации беременных женщин с различной акушерской и соматической патологией, что, безусловно, увеличивает число перинатальных и интранатальных факторов риска развития различных заболеваний у новорожденных. На базе Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) мы отметили, что частота ТТН среди исключительно доношенных пациентов значительно выше заявленных данных популяционных исследований. Так, доля пациентов с ТТН за 2020–2022 гг. составила 5–7% только среди доношенных детей, среди поздних недоношенных количество детей с ТТН еще более значительное — до 20%. После проведения оценки факторов риска развития заболевания в ЕКПЦ мы выделили критерии в анамнезе беременности и родов детей с ТТН, которые встречаются чаще всего:

- 1) преобладание мужского пола — до 63%;
- 2) высокая частота родоразрешений путем кесарева сечения — более 50%;
- 3) большое число пациентов из группы ранних доношенных от 37⁰ до 38⁶ недель — до 50%;
- 4) родовозбуждения — 40%;
- 5) сахарный диабет (СД), в т. ч. гестационный сахарный диабет (ГСД) — до 30%;
- 6) дистресс плода — 22%;
- 7) дети из двойни — 17,5%;
- 8) острые респираторные заболевания (ОРЗ) в период беременности — 16%;
- 9) нарушения функции щитовидной железы у матери — до 15%;
- 10) экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — 12%;

- 11) крупные и маловесные дети к сроку гестации — 14 и 9 % соответственно;
- 12) длительный безводный период — 8 %;
- 13) вакуум-экстракция — 7 %;
- 14) COVID-19 — 4 %;
- 15) наложение акушерских щипцов — 3,5 %;
- 16) дистоция плечиков — 2,5 % [3].

Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния этих факторов риска по отдельности и в сочетании друг с другом на развитие ТТН и его тяжесть.

В ходе анализа течения заболевания выяснилось, что респираторная поддержка потребовалась 205 детям (81,4 %) из 252 пациентов с диагнозом ТТН. Такая высокая частота потребности в респираторной терапии противоречит данным известных нам источников, описывающих классическое течение ТТН, и может быть также связана с комбинацией факторов риска в анамнезе беременности и родов. Необходимо отметить, что церебральная ишемия (ЦИ) установлена у большинства пациентов с ТТН — 173 (86 %), а субэпендимальное кровоизлияние (СЭК) диагностировано у 27 детей (13,5 %). Крайне высокая частота церебральной патологии вызывает озабоченность в плане корректности диагностики, а также дальнейших неврологических исходов.

Проведенный анализ показал, что предиктором тяжести состояния и госпитализации в ОРИТН из родового зала пациентов с ТТН можно считать родоразрешение путем кесарева сечения, низкую оценку по шкале Апгар на 1 и 5 мин., шкале Даунса (*англ.* Downes) — 4–5 баллов, а также потребность в масочной ИВЛ и СРАР на этапе родового зала. Важно заметить, что оценка по Апгар прогнозирует только перевод непосредственно из родового зала в ОРИТН, но не является предиктором последующего перевода из физиологического неонатального отделения (НО) в ОРИТН. Интересно, что газовый анализ пуповинной крови не различался между группами пациентов, разделенных по тяжести клинического течения ТТН.

В одном из исследований, изучающих гормональный статус детей с транзиторным тахипноэ ($n = 404$), выявлено, что, по сравнению с детьми контрольной группы ($n = 7335$), у доношенных пациентов с ТТН уровень ТТГ был значительно выше, тогда как у поздних недоношенных и доношенных с ТТН уровень Т4 был значительно ниже [167].

На основании информации о более низких уровнях стрессовых гормонов в сыворотке крови новорожденного после родоразрешения путем кесарева сечения Б. Атасай и др. (*англ.* V. Atasay et al.) в ходе исследования 2013 г. обнаружили более низкие показатели ($p < 0,05$) в пуповинной крови адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и свободного трийодтиронина (Т3), а уровень адреналина выше у детей с развитием ТТН в отличие от группы контроля здоровых новорожденных [187]. Кроме того, более низкий уровень кортизола пуповинной крови при беременности двойней и родоразрешении путем кесарева сечения ассоциирован с развитием РДС и ТТН в отличие от здоровых новорожденных близнецов [166].

Еще одно исследование также показало значительно более низкие уровни кортизола в пуповинной крови у пациентов с ТТН, чем у детей контрольной группы (131,36 против 233,32 нмоль/л; ОШ — 3,7; 95 % ДИ — 1,40–9,53; $p = 0,0001$). Уровень кортизола в сыворотке пуповины обратно коррелировал с продолжительностью течения ТТН и частотой дыхания ($r = -0,678$ и $-0,535$ соответственно) [204].

Проведен анализ уровня хемокинов у поздних недоношенных и доношенных новорожденных после кесарева сечения. Получены данные, что поздние преждевременные роды и кесарево сечение являются факторами риска низких концентраций хемокина, выделяемого Т-клетками при активации (*англ.* Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, RANTES), в пуповинной крови, что также может влиять на процессы физиологической адаптации ребенка после родов и развитие ДН [106].

Таким образом, можно рекомендовать команде врачей повысить настороженность в связи с вероятностью развития ТТН после рождения у женщин с известными факторами риска и особенно их сочетанием, а также к наличию факторов, в общем отягощающих течение беременности и родов.

Клиническая картина

Клинические проявления ТТН возникают в первые 6 ч. жизни, чаще именно в первые 60 мин. после рождения. В их числе неспецифические симптомы дыхательной недостаточности:

- 1) тахипноэ — увеличение частоты дыхания (ЧД) более 60 в мин.;
- 2) стонущее дыхание;
- 3) раздувание крыльев носа;
- 4) дрожание подбородка или открывание рта;
- 5) втяжение надключичных и подключичных ямок, яремной вырезки, межреберий, грудины и гаррисоновой борозды;
- 6) асинхронное участие в акте дыхания грудной клетки и живота — «симптом качелей»;
- 7) гипоксемия с развитием акроцианоза или генерализованного цианоза.

В первые часы жизни грудная клетка здорового новорожденного ребенка выглядит бочкообразной в связи с тем, что после становления самостоятельного дыхания в ограниченном пространстве легких находится не только воздух дыхательного объема и функциональной остаточной емкости (ФОЕ), но и часть фетальной жидкости, распределенной в интерстиции. У младенца с транзиторным тахипноэ при осмотре может обращать на себя внимание еще более вздутая форма грудной клетки, по сравнению со здоровым новорожденным, т. к. присоединяется гипервентиляция и тахипноэ. Скаладывается впечатление, что ребенок дышит на пике максимального вдоха, не совершая достаточного выдоха. Тахипноэ как один из симптомов ТТН является компенсаторной реакцией детского организма, необходимой для

создания необходимой минутной вентиляции легких на фоне низкого дыхательного объема [4; 22; 46; 66].

Однако не всегда клиническая картина ТТН проявляется наличием тахипноэ. Одним из самых частых симптомов является стонущее дыхание, возникающее вследствие выдоха ребенка через сомкнутую голосовую щель, которое также представляет собой один из механизмов компенсации патологического состояния. Тем самым новорожденный пытается создать положительное давление в дыхательных путях, увеличить ФОЕ и выдавить фетальную жидкость из альвеол. Стон при ТТН может быть едва различимым или громким и звучным, слышимым на расстоянии. Зачастую ТТН можно диагностировать, еще не увидев ребенка, а только услышав его стон из палаты или родильного зала. В то же время стон младенца является одной из распространенных причин диагностических ошибок, трактуясь неонатологом как болезненный плач в ответ на родовую опухоль, кефалогематому, конфигурацию костей черепа или трудное извлечение при родах. Ошибка диагностики ведет к дальнейшей неверной лечебной тактике. Ребенка пеленают, обезболивают парацетамолом или анальгином, а нередко используют и более серьезные седативные препараты бензодиазепинового ряда парентерально. На фоне пеленания и седации снижаются респираторный драйв, дыхательный объем и минутная вентиляция, что само по себе приводит к гипоксемии. Далее ребенку подается кислород свободным потоком или в кислородную палатку. Непродолжительное время сатурация может сохраняться на приемлемом уровне, но поток кислорода без создания положительного давления в дыхательных путях не воздействует на патогенетический процесс ТТН. Развитие заболевания в этом случае может проходить по двум сценариям: либо компенсаторные механизмы помогают ребенку купировать дыхательные нарушения, либо ТТН прогрессирует. На фоне гиповентиляции фетальная жидкость возвращается из интерстиция в альвеолы, нарастает гипоксемия гиперкапния и ацидоз, что, в свою очередь, вызывает спазм легочных сосудов и развитие ПЛГ. Декомпенсация состояния приводит к грубым нарушениям витальных функций с потребностью в интубации трахеи и переводу на ИВЛ. Клиническая картина характеризуется стойкой десатурацией без существенного эффекта на 100% O₂, высокие параметры ИВЛ или перевод на высокочастотную ИВЛ (ВЧИВЛ; *англ.* High-Frequency Ventilation, HFV). Нередко осложнением агрессивных параметров ИВЛ является синдром утечки возду-

ха (пневмоторакс, пневмомедиастинум и т. д.), который усугубляет без того тяжелое состояние ребенка и может приводить, по некоторым данным, к летальности до 1,3 % пациентов с ТТН [109; 146; 172]. Этот сценарий можно наблюдать достаточно часто в родильных домах первого уровня с отсутствием у неонатолога достаточного опыта дифференциальной диагностики патологий, знаний о патогенезе ДН и современных методах лечения. В случае описанного выше тяжелого течения доктор объясняет состояние наличием других заболеваний (врожденной пневмонии, генерализованного септического процесса или асфиксии), не учитывая отсутствие факторов риска, анамнеза, лабораторных и рентгенологических данных, указывающих на перечисленные патологии. В связи с этим еще раз сделаем акцент на том, что стон ребенка — это не реакция на боль, а наиболее частый первичный симптом и компенсаторный механизм при развитии ТТН.

Согласно приказу Минздрава России № 203н 2017 г. [6], при ТТН врач должен производить оценку тяжести дыхательной недостаточности новорожденного по шкале Сильвермана (*англ.* Silverman; для недоношенных) [180] или модифицированной шкале Даунса (для доношенных) [209]. С помощью перечисленных шкал можно добиться большей объективизации оценки тяжести состояния ребенка и динамики ДН, а также выбрать стратегию респираторной терапии и определить отделение госпитализации. При легком течении заболевания симптомы обычно проходят самостоятельно от нескольких часов до трех суток [53]. Однако в перинатальном центре при сочетании пренатальных факторов риска ТТН частота респираторной поддержки может достигать 80 %, с госпитализацией в ОРИТН до 70 % пациентов с ТТН [12; 16; 30].

Диагностика

Прежде всего стоит отметить, что большинство заболеваний неонатального периода так или иначе проявляется симптомами дыхательных нарушений [7]. Сложность же диагностики ТТН состоит в том, что на 2023 г. отсутствуют специфические лабораторные и инструментальные маркеры заболевания, а клиническая картина варьируется в широких пределах. В итоге диагноз ТТН можно установить только после исключения всех других причин дыхательных нарушений у новорожденного. При купировании ДН у доношенного или почти доношенного ребенка в течение нескольких часов — диагноз ТТН наиболее вероятен. Если же клиническая картина сохраняется более 6 ч. или прогрессирует, требуется проведение дополнительных диагностических мероприятий в целях исключения иной патологии.

Асфиксия при рождении. Может быть одной из причин ДН; сопровождается отсутствием или неэффективным самостоятельным дыханием непосредственно после родов и метаболическим ацидозом, что само по себе может приводить к задержке фетальной жидкости (ТТН) и спазму легочных сосудов (ПЛГ). Помогают в решении вопроса диагностики асфиксии анамнез родов, показатели доплерографии, оценка по шкале Апгар, объем стабилизационных мероприятий с потребностью в респираторной поддержке, угнетение сознания и газовый состав пуповинной крови с дефицитом оснований и лактатацидозом [16].

Врожденная инфекция. Может быть генерализованной и локальной (например, пневмония); характеризуется прогрессированием ДН. Для дифференциальной диагностики инфекции используются:

- 1) анамнез матери — хориоамнионит, лихорадка в родах, длительный безводный период, носительство гемолитического стрептококка группы В и других бактерий и вирусов;

- 2) наличие других признаков инфекции при клиническом осмотре — симптомы угнетения или возбуждения, судороги, сыпь на коже, признаки нарушения микроциркуляции и централизации кровообращения, тахи- или брадикардия, артериальная гипотензия, вздутие или болезненность живота, сниженный темп диуреза и др.;
- 3) проведение мониторинга температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЧД, SpO₂, АД, объема кормлений, темпа диуреза;
- 4) общий анализ крови (ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы, уровня С-реактивного белка (СРБ), анализ кислотно-основного состояния крови (КОС), глюкозы крови:
 - в возрасте 6–12 ч. жизни или до начала антибактериальной терапии (АБТ) — что наступит раньше;
 - через 24 ч. после первого анализа или ранее по показаниям;
 - далее по показаниям;
- 5) бактериальный посев крови — предпочтительно проводить до начала АБТ или в максимально короткие сроки после ее начала;
- 6) бактериальный посев отделяемого при наличии местных очагов (конъюнктивит, омфалит, содержимое эндотрахеальной трубки, пр.) — до начала АБТ или в максимально короткие сроки после ее начала;
- 7) микроскопия (определение цитоза) ликвора; бактериальный посев ликвора; анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ) и др. (люмбальная пункция проводится при подозрении на нейроинфекцию) — предпочтительно проводить до начала АБТ или в максимально короткие сроки после ее начала;
- 8) исследование уровня прокальцитонина (ПКТ) — в возрасте 48–72 ч.;
- 9) ПЦР буккального соскоба и мочи при подозрении на внутриутробную инфекцию и назначении АБТ;
- 10) ПЦР крови при подозрении на герпетическую инфекцию — в течение первых суток жизни;
- 11) обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях (по показаниям) — врожденная пневмония имеет характерные изменения на рентгенограмме (тотальные или очаговые уплотнения легочной ткани, воздушная бронхограмма), однако пневмония может выглядеть как равномерное снижение пневматизации по всем легочным полям (рис. 3) [1];

12) нейросонография (НСГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства, эхоэлектрокардиография (ЭХО-КГ) — очередность и экстренность определяется исходя из клинической ситуации.

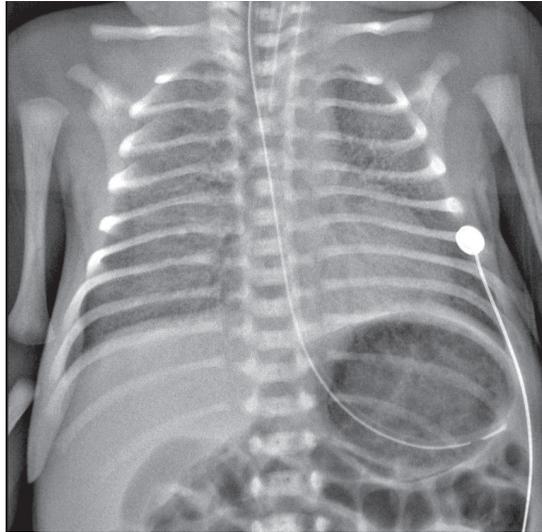


Рис. 3. Врожденная пневмония. На снимке диффузное снижение пневматизации легочных полей и инфильтративные очаговые изменения

Стоит отметить, что при септическом процессе клинические симптомы имеют тенденцию к прогрессированию [195].

Синдром аспирации мекония или крови. Учитываются данные анамнеза (наличие мекониальных или окрашенных кровью околоплодных вод) и характерная картина аспирации на рентгенограмме (по типу «снежной бури»), рис. 4 [49]. Истинная аспирация мекония часто протекает с прогрессивно нарастающими нарушениями дыхания и ранним переводом на ИВЛ.

Врожденные пороки развития. К ним могут относиться пороки сердечно-сосудистой системы, врожденная диафрагмальная грыжа, кистозно-аденоматозная мальформация легких и др. Чаще всего диагностируются пренатально, и беременная женщина направляется на родоразрешение в стационар с неонатальным хирургическим профилем. Однако не все пороки выявляются внутриутробно, а часть женщин поступает на роды необследованными. В этом случае для точной

диагностики поможет осмотр, рентгенографическое исследование грудной клетки, УЗИ органов и систем, а также компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) при необходимости. На рис. 5 представлен ВПР легких — кистозно-аденоматозная мальформация, характеризующаяся стойкими рецидивирующими пневмотораксами. Достоверный диагноз в этом клиническом случае удалось установить только после проведения КТ легких [18].

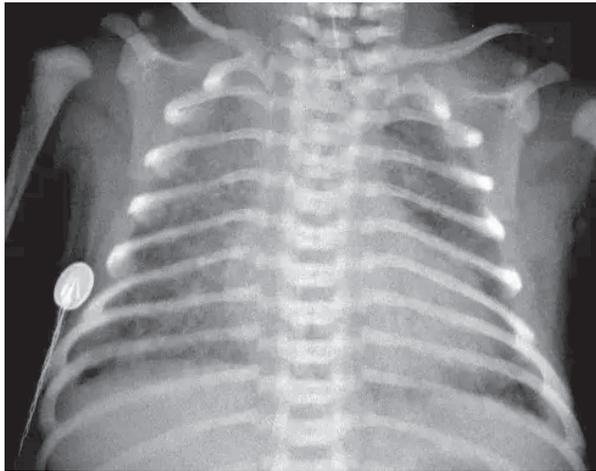
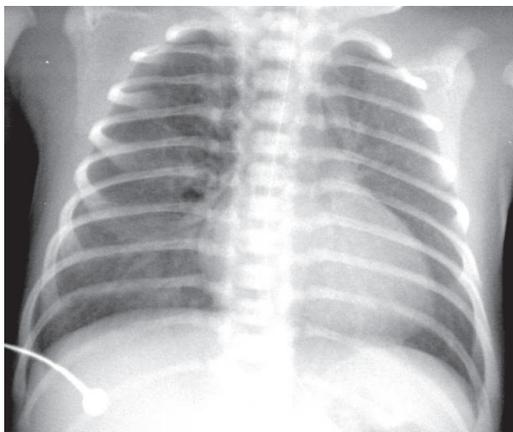


Рис. 4. Синдром аспирации мекония



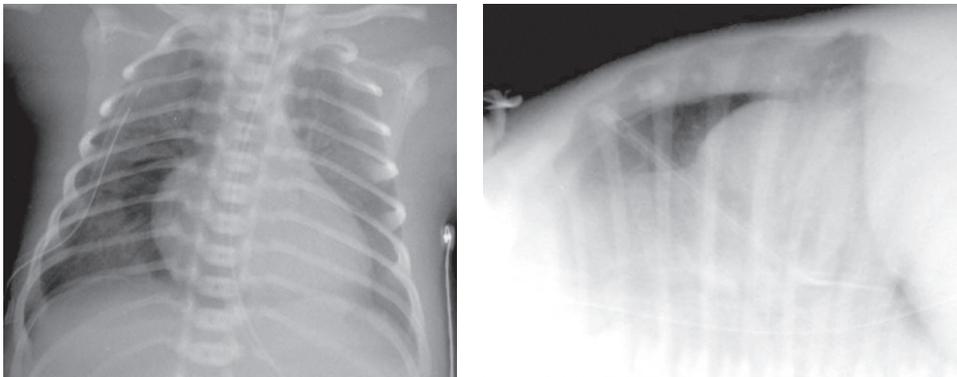
а



б

Рис. 5. Кистозно-аденоматозная мальформация верхней доли правого легкого II типа:
а — рентгенография; *б* — КТ-исследование

Синдром утечки воздуха. Для диагностики важно оценить анамнез: до развития клинической картины наличие у ребенка самостоятельного дыхания, чаще с респираторной поддержкой СРАР, или факт проведения ИВЛ маской или через эндотрахеальную трубку (ЭТТ). Клинически отсутствие или ослабление дыхания с одной стороны грудной клетки, чаще справа, асимметрия грудной клетки, вздутие живота может свидетельствовать о наличии пневмоторакса. До проведения рентгенографии возможна ургентная диагностика с помощью метода диафаноскопии или трансиллюминации — плотно приложить источник света (ручной фонарь) к грудной клетке, на стороне пневмоторакса обнаруживается свечение гемиторакса, в отличие от неповрежденной стороны, где визуализируется только ореол фонаря. Также быстро и надежно диагностировать пневмоторакс поможет УЗИ легких. «Золотым стандартом» диагностики является рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, где можно увидеть свободный газ в плевральной полости классически по реберной поверхности с возможными признаками напряжения и смещения срединных структур в сторону, противоположную пневмотораксу. Однако, если напряжения в грудной клетке нет, а воздух располагается по передней поверхности легкого, визуализировать его затруднительно. В таком случае дополнительно можно выполнить рентгенографию в боковой проекции, как показано на рис. 6, или прибегнуть к УЗИ-диагностике [159].



а

б

Рис. 6. Дренированный правосторонний пневмоторакс, рентгенологические снимки одного пациента в прямой боковой проекциях с разницей в несколько минут:

а — на снимке в прямой проекции визуализируется воздух в плевральной полости без четкой локализации; *б* — на снимке в боковой проекции справа воздух в плевральной полости расположен по передней поверхности легкого

Респираторный дистресс-синдром. При этом заболевании ДН формируется на фоне дефицита сурфактанта. Вероятность развития заболевания выше у недоношенных детей с увеличением частоты встречаемости по мере снижения гестационного возраста. Однако самым сложным периодом в дифференциальной диагностике ТТН и РДС остается возраст 33–35 недель гестации [183]. Клинические симптомы заболеваний схожи, но для РДС характерна рентгенологическая картина по типу матового стекла [77].

В иностранных источниках можно встретить акроним, придуманный для удобства дифференциальной диагностики причин респираторного дистресса после рождения, — TACHYPNEA [164]: TTN (ТТН), Aspiration (аспирация мекония или крови), Congenital Anomalies (врожденные пороки развития), Hyaline Membrane Disease (синдром гиалиновых мембран или дефицит сурфактанта), Pneumonia (врожденная пневмония), Effusion (выпот в плевральной полости), Air-Leak Syndromes (синдром утечки воздуха — пневмоторакс, пневмомедиастинум). Некоторые авторы указывают на необходимость включения в спектр нозологий дифференциальной диагностики первичную цилиарную дискинезию (*англ.* Primary Ciliary Dyskinesia) [160].

Из перечисленных методов диагностики причин респираторной патологии у новорожденных классическим и доступным является рентгенография [145]. Рентгенологические особенности ТТН имеются, однако не ярко выражены, а для их определения необходимо высокое качество и четкость снимка, чего не всегда удается добиться у активного пациента. Вместе с тем необходимо отметить такие признаки, как гиперинфляция («перераздутие») легких с уплощением диафрагмы, выпот в междолевых щелях, усиление сосудистого рисунка от корня легких в виде паттерна «солнечные лучи» (рис. 7). Главная особенность течения ТТН — исчезновение клинических и большинства рентгенологических признаков к 48–72 ч. жизни [81].

Ультразвуковое исследование легких (*англ.* Lung Ultra Sound, LUS). УЗИ легких все чаще внедряется в практику современного врача-неонатолога. Первое применение этого метода у взрослых пациентов описано в 1995 г. [111]. За четверть века использование УЗИ легких стало неотъемлемым инструментом в диагностике многих респираторных заболеваний и у новорожденных, таких как ТТН [207], РДС [117], САМ [115], врожденная пневмония [112]. Кроме того, методика может применяться для диагностики ургентных состояний в виде напряженного

пневмоторакса [116], а также плеврального выпота [203]. С помощью УЗИ легких у новорожденных возможно производить динамическую оценку течения легочной патологии, а также прогнозировать развитие бронхолегочной дисплазии [120].

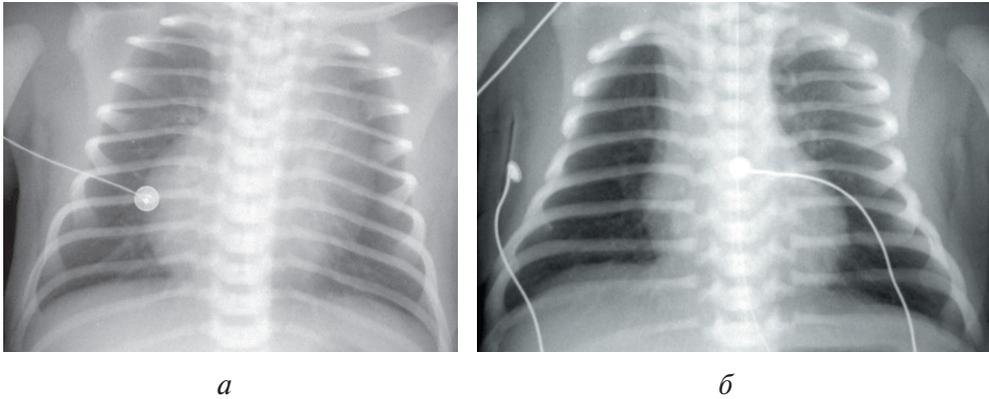


Рис. 7. Рентгенологическое исследование легких пациентов с ТТН в первые 4 ч. после рождения при развитии клинической картины дыхательной недостаточности на фоне респираторной поддержки (СРАР). Визуализируются следующие рентгенологические признаки ТТН: *а* — гиперинфляция легких с уплощением диафрагмы и усиление прикорневого сосудистого рисунка; *б* — горизонтальное положение ребер

УЗИ легких включаются в протоколы экстренного обследования у постели больного для выявления причины возникновения критического состояния, угрожающего жизни. Таким образом, метод стал не только диагностическим, но и функциональным инструментом, позволяющим клиницисту быстро и точно в режиме реального времени оценить динамику и сделать прогноз течения заболевания [194].

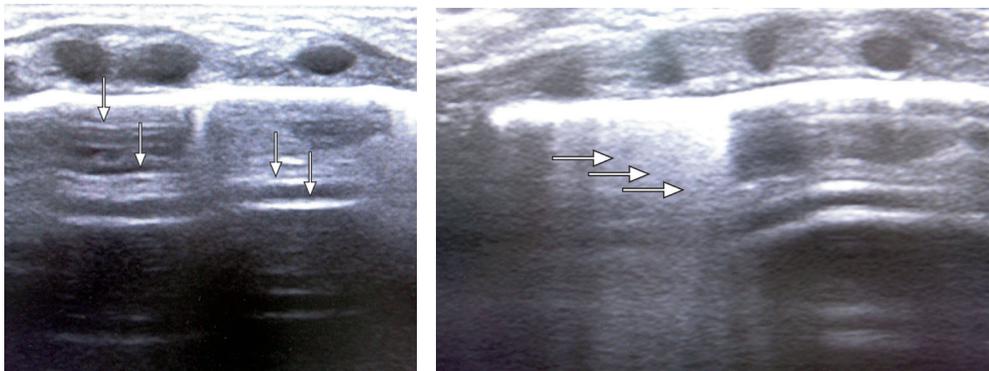
Традиционно считалось, что УЗИ легких не имеет практического применения из-за воздушности легочной ткани, что делает оценку органа невозможным. Современная же методика основывается на анализе артефактов, возникающих на границе раздела ткань — воздух. Анатомические особенности строения грудной клетки новорожденных, такие как тонкая подкожно-жировая клетчатка и низкая плотность ребер, позволяют легко провести такую процедуру.

Важным преимуществом УЗИ является его широкая доступность и высокая диагностическая ценность по сравнению с рентгенографией

ей [118]. Ультразвуковыми аппаратами обеспечены практически все медицинские учреждения. Выполнять исследование возможно на аппарате любого уровня и вне зависимости от типа датчика [68] как в условиях родового зала [85], так и за его пределами, что позволяет быстро и точно диагностировать легочную патологию у новорожденных. Другими очевидными плюсами этого метода считаются высокая скорость диагностики (не нужно ждать лаборанта и оцифровки изображения), простота в реализации, неинвазивность, а также отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал.

Для ТТН характерны следующие УЗИ-признаки:

- 1) утолщение или нечеткость плевральной линии;
- 2) двойная точка легкого;
- 3) частичное или полное исчезновение А-линий (несколько гиперэхогенных горизонтальных линий на равных промежутках от плевральной линии и друг от друга);
- 4) появление трех и более В-линий (вертикальные гиперэхогенные реверберационные артефакты, возникающие от плевральной линии, распространяющиеся до дальнего края экрана без затухания сигнала и двигающиеся синхронно со скольжением легких) в области под датчиком (рис. 8) [119].



а

б

Рис. 8. УЗИ легких здорового новорожденного (*а*) и пациента с ТТН (*б*). У здорового ребенка А-линии (отмечены стрелками) параллельны плевре и визуализируются на одинаковом расстоянии друг от друга. У ребенка с ТТН отмечено полное исчезновение А-линий под датчиком и появление множественных В-линий (отмечены стрелками)

Для УЗИ легких, в т. ч. при ТТН, широко используется балльная оценка по шкале LUS. Выполняется продольное сканирование грудной клетки в 3 зонах: передней (среднеключичная линия), боковой (передняя подмышечная линия) и задней (задняя подмышечная линия) областях с двух сторон. В каждой зоне выставляется оценка от 0 до 3 баллов (максимальная оценка 18 баллов):

- 0 — А-линии, менее 3 В-линий в одном межреберье;
- 1 — сливающиеся В-линии на фоне А-линий;
- 2 — компактные В-линии, «белое легкое»;
- 3 — консолидации любого вида.

В работе Ч.-С. Ли и др. (*англ.* С.-S. Li et al.) 2021 г. представлено исследование по шкале LUS в первые 4 ч. после поступления в ОРИТН, через 24 и 48 ч. у новорожденных с ТТН и в группе контроля здоровых детей. У большинства участников обеих групп в первый день наблюдался пиковый балл, который впоследствии снижался. По сравнению с контрольной группой баллы в группе ТТН были выше в 1 и 2 дни и значительно снижались с 1 по 2 день. У пациентов с ТТН баллы умеренно коррелировали с оценкой тяжести ДН [162].

Еще одно китайское исследование включает в себя 412 пациентов без легочной патологии, 228 случаев ТТН, 358 — РДС, 85 — САМ, 215 — врожденной пневмонии, 60 — других причин ДН. Первичной ультразвуковой характеристикой ТТН был отек легких. В-линии («белое легкое») наблюдались только в тяжелых случаях, тогда как ТТН в основном проявлялось в виде легочного интерстициального синдрома или «двойной точки легкого». Кроме того, «двойная точка легкого» была обнаружена и при РДС, САМ и пневмонии. Консолидации легких с воздушными бронхограммами у больных ТТН не наблюдалось. Результаты показали, что при диагностике ТТН В-линии демонстрируют чувствительность 33,8 % и специфичность 91,3 % [113].

Другое исследование в этой же клинике показало, что у небольшого числа детей с ТТН (20 %) обнаружены плевральные выпоты, тогда как основным ультразвуковым проявлением РДС была консолидация легких с воздушными бронхограммами, чего не наблюдается при ТТН. Чувствительность и специфичность «двойной точки легкого» для диагностики ТТН составила 76,7 % и 100 % соответственно [58].

Проведен метаанализ для оценки эффективности УЗИ легких для диагностики ТТН, включивший в себя 6 исследований с участием 617 новорожденных. По результатам исследования, УЗИ легких имело

объединенную чувствительность 98 % (95 % ДИ — 0,92–1,00) и специфичность 99 % (95 % ДИ — 0,91–1,00) с площадью под кривой 1,00 (0,98–1,00) [121]. Другой метаанализ (7 исследований и 1 514 детей) показал, что УЗИ легких обеспечило более точную диагностику ТТН с совокупной чувствительностью 67 % (95 % ДИ — 0,63–0,71) и специфичностью 97 % (95 % ДИ — 0,95–0,98) [59]. Вместе с тем следует отметить, что при использовании технологии УЗИ в диагностике легочной патологии имеются существенные ограничения, в частности анатомическое строение грудной клетки, позволяющее исследовать не более 70 % плевральной поверхности, отсутствие специфических признаков (ателектазы и пневмония дают схожую УЗ-картину), а также наличие множества артефактов [179].

Несмотря на это, ежегодно обновляются метаанализы и систематические обзоры УЗИ легких как метода дифференциальной диагностики респираторной патологии новорожденных. С каждым исследованием появляется все больше доказательств диагностической и прогностической ценности УЗИ в этом аспекте применения. Более того, опыт некоторых клиник показывает, что УЗИ легких может полностью заменить рентгенографию органов грудной клетки для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний легких в отделении реанимации новорожденных [114]. Имеющиеся данные исследований, оценивающих УЗИ легких в качестве инструмента диагностики ТТН и дифференциальной диагностики, показывают различную диагностическую ценность этого метода, при этом отмечается перспективность его дальнейшего развития.

Другие методы диагностики. Активно идет поиск биохимических маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику и прогноз течения ТТН. Известно исследование по определению в первые 24 ч. жизни диагностической ценности сывороточного малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также водородного показателя (*лат. pondus Hydrogenii*, рН) крови в дифференциальной диагностике РДС и ТТН. МДА является биомаркером окислительного стресса и перекисного окисления липидов. СОД представляет собой фермент, вызывающий расщепление супероксидного кислородного радикала на молекулярный кислород и H_2O_2 . Супероксид вырабатывается во время метаболизма кислорода и вызывает повреждение тканей. Таким образом, СОД считается важным фактором антиоксидантной защиты, присутствуя в тканевых

клетках, подвергшихся воздействию O_2 , а также обладая мощной противовоспалительной активностью. ЛДГ представляет собой фермент, высвобождаемый при повреждении тканей вследствие гипоксии, является маркером многих заболеваний, в т. ч. респираторных, таких как РДС. В исследовании набраны три группы с одинаковым числом детей ($n = 45$): ТТН, РДС и контрольная группа здоровых новорожденных. Кривая ROC для случаев РДС показала, что пороговое значение МДА в сыворотке составляло 1,87 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью 98 % и 96 % соответственно, за которыми следовали СОД, далее ЛДГ и рН. У пациентов с ТТН пороговое значение МДА в сыворотке — 0,74 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью 96 % и 93 % соответственно, затем СОД, ЛДГ и рН. Таким образом, определение уровней МДА, СОД, ЛДГ рН может помочь в дифференциальной диагностике ТТН и РДС [152].

К экспериментальным методам диагностики можно отнести клик-тест. Дисфункция сурфактанта является одной из причин развития ТТН и может быть определена с помощью биофизического клик-теста. Суть метода заключается в следующем — осуществляется забор образцов трахеального и (или) желудочного аспирата, которые смешиваются с этанолом, встряхиваются и исследуются под микроскопом. Образование пузырьков указывает на присутствие активного сурфактанта, а их отсутствие или малое количество — о его дисфункции, наблюдаемой при РДС, ТТН и тяжелом САМ [41].

Лечение

В течение длительного времени стандартными методами лечения пациентов с ТТН являлись подача O_2 свободным потоком и поддерживающая терапия (сохранение термонеutralности, энтеральное кормление и инфузионная терапия). Современный вектор развития в исследованиях терапии ТТН определили знания о патологических процессах, происходящих в легких больного ребенка [132; 185].

Базовая помощь

Ребенок с дыхательными нарушениями требует тщательного внимания, изучения анамнеза, физикального осмотра, контроля витальных функций и применения дополнительных методов диагностики. Вновь возвращаясь к клиническим проявлениям заболевания, стоит помнить, что проявления ДН у новорожденного неспецифичны и разные нозологии могут иметь схожие первичные проявления. К примеру, ранний неонатальный сепсис, особенно вызванный грамотрицательной флорой, может иметь в дебюте заболевания респираторную недостаточность, однако развиваться молниеносно, приводя зачастую к летальному исходу. При незначительных дыхательных нарушениях с оценкой до 3 баллов по шкале Даунса респираторная поддержка не требуется, а новорожденный может наблюдаться в неонатальном отделении (НО) при тщательном контроле за динамикой состояния, мониторинге ЧД, ЧСС, SpO_2 , температуры тела, темпа диуреза, толерантности к энтеральному питанию и исключением инфекционного

процесса. В любом случае пациент требует сохранения термонеutralной среды, избегая перегревания и переохлаждения. С весом тела при рождении менее 2 000 г рекомендовано расположение ребенка в инкубаторе, при большем весе — на открытом реанимационном месте или в кровати с источником лучистого тепла и сервоконтролем температуры тела и нагревательного элемента. Возможно пробное грудное вскармливание, если это не усугубляет состояние ребенка. При минимальном прогрессировании симптомов ребенка необходимо переводить на зондовое кормление грудным молоком. Более серьезные дыхательные нарушения или прогрессирование симптомов требуют проведения респираторной терапии, консультации реаниматолога и решения вопроса о переводе в ОРИТН.

Неинвазивная респираторная терапия

При рассмотрении методов лечения стоит вновь обратиться к патофизиологии ТТН. Стонущее дыхание — это попытка пациента создать в дыхательных путях положительное давление и очистить легкие от фетальной жидкости. Именно этот физиологический принцип использует любой вид современных методов неинвазивной респираторной поддержки. Подача ребенку O_2 свободным потоком, напротив, не способна повлиять на патогенез ТТН, ведь этот тип поддержки не создает положительного давления в дыхательных путях, а при прогрессировании симптомов может непродолжительно маскировать стабильной сатурацией клиническую картину декомпенсации состояния ребенка, отсрочив тем самым применение действительно эффективной терапии. Однако в России существуют родовспомогательные учреждения, которые скептически относятся к применению СРАР у доношенных детей, опасаясь увеличения частоты пневмоторакса. Тактика же ведения пациентов с ТТН в таких организациях заключается в применении двух видов терапии: подаче O_2 свободным потоком, а при декомпенсации состояния — переводе на ИВЛ, однако уже с прогрессированием ПЛГ. Такой подход к терапии ТТН не имеет ни научного, ни практического обоснования. Стоит отметить, что частота пневмоторакса при использовании СРАР в качестве метода стартовой терапии у доношенных с ТТН невелика и составляет около 1,4 %, не отличаясь от частоты пневмото-

ракса при проведении терапии в виде подачи O_2 свободным потоком, а потребность в ИВЛ — 0,9% [23]. У поздних недоношенных новорожденных с ТГН, получавших СРАР-терапию с родového зала, по нашим данным за 2020 и 2022 гг., синдром утечки воздуха не регистрировался.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях

Это тип респираторной поддержки с постоянным или переменным потоком, создающий постоянное положительное давление в дыхательных путях. Согласно Национальному руководству по неонатологии (2019), показанием для проведения СРАР при ТГН является оценка дыхательной недостаточности по шкале Даунса >3 баллов без указания параметров, способов и продолжительности терапии [5]. В методическом письме Минздрава России «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020) [11] имеются рекомендации о необходимости проведения СРАР-терапии у детей старше 32 недель гестации при развитии ДН, однако также без указания критериев к старту терапии, ее пролонгации, критериев эффективности и, собственно, самой методики и параметров респираторной поддержки.

Дыхательные нарушения при ТГН, как отмечалось ранее, в большинстве случаев возникают уже на этапе родového зала, в связи с этим пациентам уже в первый час жизни может потребоваться эффективная респираторная терапия. Имеющиеся исследования показывают, что СРАР-терапия в родovém зале при ДН новорожденных любого гестационного срока является крайне эффективным методом. Проведенное А. М. Османом и др. (англ. A. M. Osman et al.) в 2019 г. рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), включившее в себя 64 новорожденных с транзиторным тахипноэ, доказало, что использование СРАР в родovém зале с помощью Т-образного реанимационного контура, лицевой маски и аппарата Neopuff, в сравнении с терапией в виде подачи O_2 свободным потоком, уменьшает потребность госпитализации в ОРИТН и частоту ИВЛ ($p < 0,05$) без влияния на продолжительность госпитализации ($p > 0,05$). Все дети были рождены путем кесарева сечения. Также в исследовании обнаружена положительная корреляция между уровнем натрийуретического пептида типа В в плаз-

ме и продолжительностью тахипноэ, а также продолжительностью госпитализации ($p < 0,05$) в группе Neopuff [156].

На основании проведенного нами ретроспективного обсервационного, аналитического, когортного, одноцентрового исследования доношенных пациентов с ТТН [12] мы обнаружили высокую гетерогенность в подходе врачей к выбору стратегии терапии, а именно частоте проведения СРАР в родовом зале при выявлении ДН:

- 1) пациентам, не госпитализированным в ОРИТН при медианной оценке ДН 2 балла по шкале Даунса, СРАР в родовом зале проведен в 80,3 % случаев;
- 2) новорожденным, госпитализированным из НО в ОРИТН с медианой оценки ДН в родовом зале 3 балла по шкале Даунса, СРАР в родовом зале проведен только 29,0 % случаев;
- 3) пациентам, госпитализированным в ОРИТН из родового зала при медианной оценке ДН 5 балла по шкале Даунса, СРАР в родовом зале проведен в 97,2 % случаев.

Анализ показал, что наиболее тяжелое течение ТТН характерно для пациентов с непроведенной СРАР-терапией на этапе родового зала, несмотря на развитие дыхательных нарушений с оценкой по шкале Даунса 3 балла. Напротив, можно сделать вывод об избыточности СРАР-терапии, т. е. излишней медицинской агрессии в родовом зале, при оценке ДН по шкале Даунса в 1 и 2 балла. Также анализ продолжительности СРАР на этапе родового зала показал более высокую тяжесть клинического течения ТТН в группе с меньшей продолжительностью СРАР терапии в 5–15 мин., а более продолжительная СРАР-терапия ассоциировалась меньшей тяжестью заболевания.

На основании выводов проведенного анализа разработан протокол СРАР-терапии на этапе родового зала, в основу которого легли следующие принципы:

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

СРАР в родовом зале проводился с помощью лицевой маски с переходом на мононазальный СРАР (*англ.* Mono Nasal Continuous Positive Airway Pressure, MnCPAP) с помощью ЭТТ, введенной в носовой

ход до уровня носоглотки. Стартовые параметры СРАР: среднее давление в дыхательных путях (*англ.* Mean Airway Pressure, МАР) — 5–10 (в среднем 8) см Н₂О; FiO₂ — 0,21. ИВЛ проводился с помощью лицевой маски с переходом на интубацию и инвазивную ИВЛ (при необходимости). Стартовые параметры ИВЛ: пиковое инспираторное давление (*англ.* Peak Inspiratory Pressure, РІР) — 20 смН₂О; положительное давление в конце выдоха (*англ.* Positive End-Expiratory Pressure, РЕЕР) — 5 смН₂О; FiO₂ — 0,21; аппаратная ЧД (*англ.* Rate) — 40–60 в мин. При транспортировке пациента из родового зала в ОРИТН режим и параметры респираторной поддержки исходные. Параметры СРАР на этапе ОРИТН: МАР — 4–8 смН₂О; стартовая FiO₂ — 0,21. Параметры терапии высокопоточными канюлями (*англ.* High-Flow Nasal Cannula, HFNC) на этапе НО: поток — 2 л/кг/мин.; стартовая FiO₂ — 0,21. Параметры ИВЛ при транспортировке из родового зала в ОРИТН исходные. Режим и параметры ИВЛ в ОРИТН индивидуальные. Дыхательная аппаратура для проведения СРАР и ИВЛ в родовом зале: Neoruff; открытая реанимационная система (ОРС) Giraffe Warmer и BLR-2 100 со встроенным модулем респираторной поддержки; дыхательный контур во всех случаях — реанимационная Т-система. Аппарат респираторной поддержки во время транспортировки ребенка в ОРИТН на СРАР или ИВЛ — Stephan Reanimator F120. Аппараты респираторной поддержки СРАР на этапе ОРИТН: Infant Flow СРАР, контур к Infant Flow с набором расходных материалов (камера увлажнителя, шапочка, лицевые интерфейсы). Аппараты респираторной поддержки ИВЛ на этапе ОРИТН: Avea, SLE-5 000. Лицевые маски — размер 1. ЭТТ из термопластичного поливинилхлорида (ПВХ) размером № 2,5 (внутренний диаметр (*англ.* Inside Diameter, ID) — 2,5 мм; внешний диаметр (*англ.* Outer Diameter, OD) — 3,5 мм; длина (*L*) — 190 мм). Питательные гастральные зонды с размером Ch/Fr 8.

Оценка ЧСС и SpO₂ на этапе родового зала, при транспортировке, а также в отделениях перинатального центра проводилась мониторами с алгоритмом пульсоксиметрии Masimo SET. Выбор такой технологии пульсоксиметрии в ЕКПЦ обоснован имеющимися исследованиями, демонстрирующими убедительные доказательства в пользу метода. Так, одно из исследований показало, что пульсоксиметрия Masimo SET у новорожденных зарегистрировала на 86 % меньше ложных сигналов тревоги SpO₂ и частоты пульса и выявила больше истинных эпизодов гипоксии и брадикардии в сравнении с мониторами пульсоксиметрии, имеющими иные алгоритмы (Nellcor N-200,

Nellcor N-395, Novamatrix MARS, Philips Viridia 24C) [168]. С учетом того, что у пациентов с ТТН в большинстве случаев имеются активные движения в конечностях, была важна эффективность и точность пульсоксиметрии при движении пациента. Лабораторные испытания пульсоксиметрии при движении руки пациентов показали, что пульсоксиметр Masimo SET продемонстрировал лучшие характеристики из 20 протестированных приборов, таких как Agilent Viridia 24C, Agilent CMS, Datex-Ohmeda 3 740, Nellcor N-395, Criticare 5 040 и др. [38]. Более того, пульсоксиметрия Masimo SET показала значительно более быстрое получение устойчивого сигнала у новорожденных, которым требовалась реанимация. При сравнении Radical-7 (Masimo) и Biox 3 700 среднее время достижения стабильных показаний составило $(20,2 \pm 7,0)$ и $(74,2 \pm 12,0)$ с соответственно ($p = 0,02$). При сравнении Radical-7 и Nellcor N-395 время достижения стабильных показаний составило $(20,9 \pm 4,0)$ и $(67,3 \pm 12,0)$ с соответственно ($p = 0,03$) [36].

Для проведения нейросонографии использовались аппараты Philips CX50, Samsung HM70A. Соблюдение температурного режима в родовом зале (операционной) не менее $+24^\circ\text{C}$. Данные о температуре в помещении определялись по показателям настенных спиртовых термометров и вносились в журнал контроля. Использовалась централизованная разводка медицинских газов посредством стеновых консолей. Для контроля температуры тела использовались датчики, поставляемые в комплекте с ОРС (описанными выше), показатели температуры выводились на встроенные в комплексы мониторы.

На основании анализа тяжести клинического течения ТТН и анализа применяемой респираторной терапии разработан протокол СРАР-терапии в родовом зале пациентов с ТТН [23].

Стандартизированный протокол СРАР-терапии в родовом зале

Если в любой момент в течение 1 ч. после рождения при нахождении в родовом зале у ребенка развивается ДН, врач начинает проведение СРАР. С помощью лицевой маски с переходом на МпСРАР в течение 5 мин. (мононазальный СРАР с помощью ЭТТ, введенной в носовой ход, до уровня носоглотки (расстояние, равное половине расстояния от мочки уха до крыла носа), и фиксацией ЭТТ полоской лейкопластыря), рис. 9.

*а**б*

Рис. 9. Техника измерения глубины введения (*а*) и направление введения (*б*) эндотрахеальной трубки в носовой ход при монозальном СРАР

Размер ЭТТ — 2,5 мм. Стартовые параметры СРАР: MAP — 8 смH₂O; FiO₂ — 0,21. Далее возможна корректировка FiO₂ ступенчато на 10–20% — как в сторону увеличения, так и снижения концентрации кислорода для поддержания сатурации крови, измеренной на правой руке,

до значений 91–95 %. В течение 5 мин. СРАР устанавливается орогастральный зонд Ch/Fr № 8, который остается открытым. Использование такого зонда в протоколе определялось согласно рекомендациям, изложенным в методическом письме Минздрава России по реанимации и стабилизации состояния новорожденных детей в родильном зале для недоношенных детей, однако стартовые параметры СРАР для детей более 32 недель гестации по этому нормативному документу не регламентированы [11]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом 2015 г., в сроке гестации более 32 недель рекомендуемый уровень СРАР 6–8 смН₂O. Во время проведения респираторной поддержки врач находится рядом с пациентом и оценивает клинические характеристики. Критерии перевода на ИВЛ: изначальная оценка ДН >6 баллов по шкале Даунса; нарастание ДН с 3–5 до ≥6 баллов на фоне СРАР-терапии; угнетение сознания; судорожный синдром; апноэ без эффекта на тактильную стимуляцию, а также любые другие условия, которые, по мнению специалиста, являются причиной перевода ребенка на ИВЛ. Основные характеристики и отличия методики СРАР-терапии в родовом зале до введения протокола СРАР-терапии и по стандартизированному протоколу представлены в таблице.

Таблица

Характеристика СРАР в родовом зале до введения протокола СРАР-терапии и по стандартизированному протоколу

Критерии	До введения протокола	По протоколу
Лицевой интерфейс	Лицевая маска с переходом на мононазальный СРАР	
Проведение СРАР при оценке по шкале Даунса ≥4 балла	Всегда	
Проведение СРАР при оценке по шкале Даунса = 3 балла	На усмотрение врача	Всегда
Проведение СРАР при оценке по шкале Даунса = 1–2 балла		Никогда
МАР, смН ₂ O	5–10	8
Стартовая FiO ₂ , %	21	
Продолжительность СРАР, мин.	5–30	20–60
Установка орогастрального зонда в течение 5 мин. СРАР	Всегда	

Проведенное исследование применения протокола СРАР-терапии в родовом зале у доношенных новорожденных с транзиторным тахипноэ доказало его эффективность и безопасность, а именно показало достоверные различия в снижении тяжести течения ТТН:

- 1) в 8 раз — частоты установки венозного доступа (с 88,6 % до 11,1 %, $p < 0,001$) и проведения парентерального питания (с 87,6 % до 10,3 %, $p < 0,001$);
- 2) 10 раз — частоты назначения эмпирической АБТ (с 33,8 % до 4,0 %, $p < 0,001$);
- 3) 3 раза — частоты регистрации диагноза ЦИ (с 86,1 % до 32,5 %, $p < 0,001$);
- 4) 4 и 2,5 раза — частоты госпитализации в ОРИТН (с 69,7 % до 19,0 %, $p < 0,001$) и в отделение патологии новорожденных (ОПН) (с 82,1 % до 35,7 %, $p < 0,001$) соответственно;
- 5) с 10 до 3 суток — общей продолжительности госпитализации пациентов после введения протокола СРАР-терапии ($p < 0,001$).

Ретроспективные сравнительные исследования, проведенные в группе поздних недоношенных новорожденных, показали, что после введения стандартизированного протокола СРАР-терапии в рутинную работу перинатального центра частота проведения СРАР в родовом зале в этой когорте детей достоверно снизилась ($p = 0,018$). Лечение пациентов с ТТН по протоколу СРАР-терапии оказало значительное влияние на их клиническое состояние: снизило частоту выявленной ЦИ легкой и средней степеней тяжести с 61,0 % до 38,2 % ($p = 0,002$), продолжительность госпитализации в ОПН с 10 до 9 суток ($p = 0,022$) и общую продолжительность госпитализации с 13 до 12 суток ($p = 0,018$). В ходе анализа частоты церебрального повреждения выявлено, что введение протокола СРАР-терапии снизило частоту ЦИ у доношенных и недоношенных пациентов с ТТН. Безопасность протокола СРАР-терапии подтверждена отсутствием статистически значимых различий по частоте пневмоторакса в первые 24 ч. жизни и полным отсутствием повреждения носовых ходов в процессе исследования у доношенных и недоношенных новорожденных.

Приведенные данные по эпидемиологии показывают, что ТТН — наиболее частая причина ДН в родовом зале у новорожденных старше 35⁰ недель гестации, а в совокупности ТТН и инфекция являются причиной ДН в 95–99 % случаев. На этапе родильного зала в момент развития первичных дыхательных нарушений дифференциальная диагностика ТТН и инфекции затруднительна. Клиническая картина ДН

у новорожденных неспецифична, оба заболевания не имеют выраженных отличительных симптомов. Лабораторная диагностика инфекции в родовом зале ограничена в связи с отсутствием в большинстве случаев в первые часы жизни изменений в ОАК и маркерах воспаления (СРБ и ПКТ), а рентгенологическое исследование трудоемко и не имеет выраженных характерных особенностей нозологий. Другие заболевания с симптомами ДН имеют свои патогномичные признаки: при САМ — мекониальный характер околоплодных вод; полицитемии — темно-вишневый оттенок кожных покровов; врожденной анемии — наличие в анамнезе отслойки плаценты или фето-плацентарной трансфузии и бледный оттенок кожных покровов. При асфиксии дыхательные нарушения являются следствием неврологического повреждения с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении и в динамике, а также метаболическим ацидозом в анализе КОС. Вместе с тем ребенку с ДН требуется немедленная помощь без проведения трудоемкой дифференциальной диагностики. С учетом вышеизложенных данных разработанный нами протокол СРАР-терапии можно рассматривать как универсальный метод терапии ДН на этапе родового зала у доношенных и недоношенных детей с 35⁰ недель гестации.

Результаты наших исследований подтверждают данные зарубежных авторов. Использование раннего СРАР в родовом зале, в сравнении с традиционной методикой (подачей O₂ свободным потоком), показывает однозначные преимущества СРАР-терапии без увеличения частоты пневмоторакса или потребности в ИВЛ. В родовом зале СРАР чаще всего реализуется с помощью лицевой маски и реанимационной Т-системы, а эффективность выражается в снижении продолжительности тахипноэ, общей продолжительности госпитализации и финансовых затрат на лечение в сравнении с O₂-терапией [53; 156].

На рис. 10 и в приложении представлены протокол и практические рекомендации по проведению СРАР-терапии доношенных пациентов с ТТН в родовом зале, доказавшие свою высокую эффективность и безопасность [23].

В клинике используются как самостоятельные аппараты СРАР, так и функционально встроенные в открытые реанимационные места и аппараты ИВЛ, с различными видами лицевых интерфейсов. СРАР можно обеспечивать несколькими способами [134]:

- 1) пузырьковой СРАР — создание давления за счет высоты столба жидкости, через которую проходит воздушная смесь;

- 2) реанимационной Т-система — одноканальный дыхательный контур с возможностью создания СРАР с помощью регулировки клапана сброса давления на дистальном конце; используется в родильном зале и при транспортировке новорожденного;
- 3) генераторами постоянного или переменного потока.

В качестве лицевых интерфейсов могут использоваться: лицевая маска; мононазальные и биназальные назофарингеальные трубки; назальные маски; биназальные канюли различного строения (рис. 11).

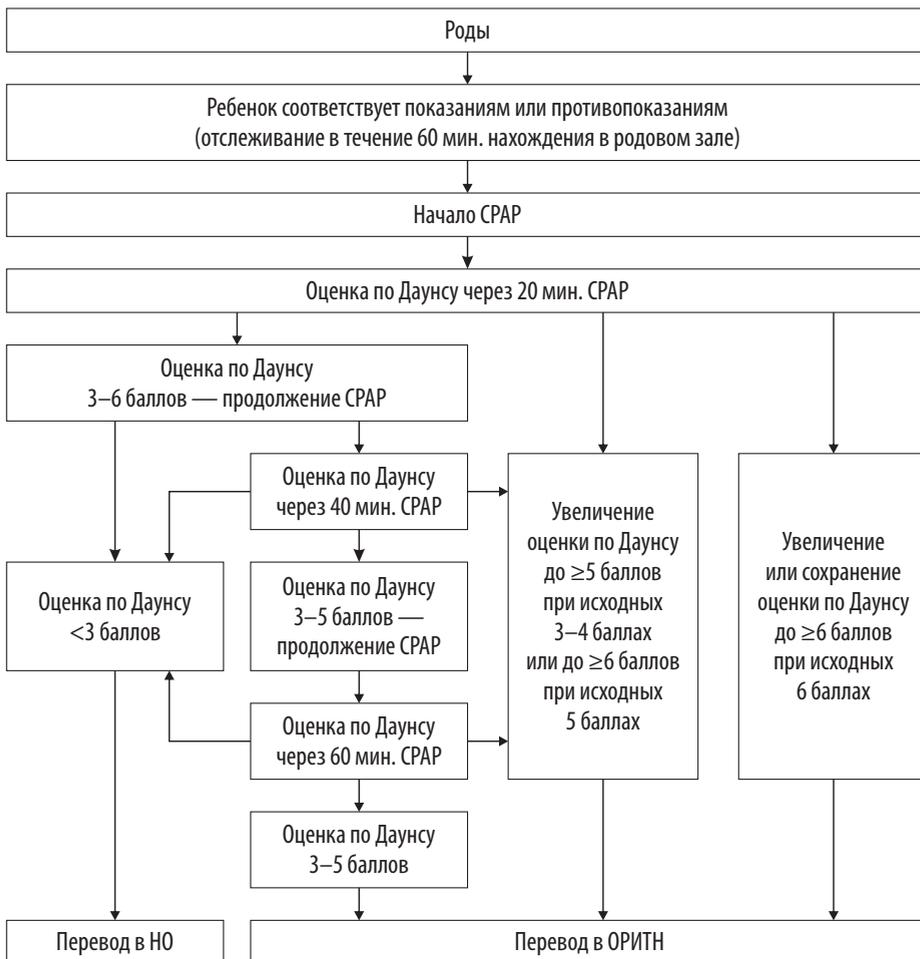


Рис. 10. Алгоритм действий врача по стандартизированному протоколу СРАР-терапии в родильном зале

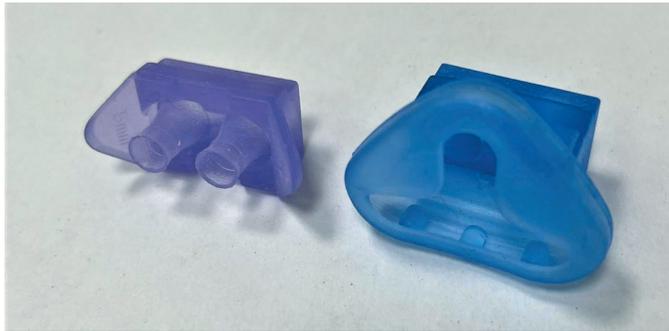


Рис. 11. Лицевые интерфейсы для проведения биназального СРАР:

биназальные канюли (слева), назальная маска (справа)

Сравнение наиболее часто используемых интерфейсов — силиконовых назальных масок и коротких канюль — показало их одинаковую эффективность для проведения СРАР и неинвазивной назальной вентиляции при лечении ТТН [206]. Еще одной опцией является двухуровневый СРАР (*англ.* Vi-level, ViPhasic СРАР), который, в сравнении с одноуровневым, демонстрирует большую эффективность при лечении различных патологий: РДС, пневмонии, бронхолитов и ТТН. Эффективность ViPhasic выражается в меньшей частоте неудач неинвазивной респираторной терапии и потребности перевода на ИВЛ, а также лучшим выведением углекислого газа (CO_2) [15]. В проспективном РКИ, включавшем в себя 151 новорожденного с ТТН ≥ 34 недель гестации сравнивалась эффективность назальных одно- (*англ.* Nasal СРАР, NSРАР) и двухуровневого СРАР. Частота интубации была значительно выше в группе NSРАР (15/75) по сравнению с группой двухуровневого СРАР (6/76) ($p = 0,032$). В группе двухуровневого СРАР выявлено достоверное снижение уровня pCO_2 на 12 ($(60,7 \pm 6,7)$) против ($66,3 \pm 8,8$) ч., $p = 0,017$) и 24 ((50 ± 8) против (53 ± 10) ч., $p = 0,028$) неинвазивной респираторной терапии [51].

Необходимо отметить, что утечка воздуха и падение давления в ротоглотке, по сравнению с установленным давлением на аппарате СРАР, остается проблемой, которая заложена в самой сущности метода и не зависит от выбранного аппарата, методики СРАР или лицевого интерфейса [125].

На основании обширной доказательной базы и собственных исследований мы разработали протокол респираторной терапии, одним

из разделов которого является выбор методик и параметров СРАР-терапии в условиях ОРИТН, а также подбор режимов и параметров ИВЛ.

Локальный протокол респираторной терапии в ОРИТН

СРАР-терапия. Алгоритм выбора режимов и настройки параметров СРАР представлен на примере аппарата Infant Flow, при использовании других аппаратов, принципы установки параметров СРАР аналогичные (рис. 12).

Одноуровневый (однофазный) режим — СРАР = NСРАР = монофазный режим. Настройка стартовая (рис. 12):

- 1) FiO_2 , необходимая для поддержания SpO_2 , — 91–95 %;
- 2) базовый поток для создания MAP = 6–8 cmH_2O — 6–10 л/мин.



Рис. 12. Настройка СРАР (по [96])

Двухуровневый (двухфазный) режим СРАР — BiPhasic = BiPAP = Vi-level. Настройка стартовая (см. рис. 12):

- 1) FiO_2 , необходимая для поддержания SpO_2 , — 91–95 %;
- 2) базовый поток — 6–10 л/мин.;
- 3) верхний поток — 5 л/мин. (всегда);

- 4) регулируем базовый поток, добиваясь следующих параметров:
 - MAP — 6–8 смH₂O;
 - PIP должен быть выше PEEP на 3–5 смH₂O;
- 5) время вдоха (Tins) — 1,0 с;
- 6) Rate — 30 в мин.

Примечание. ViPhasic не является неинвазивной ИВЛ (назальной прерывистой вентиляцией с положительным давлением — *англ.* Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, NIPPV) в полном понимании этого метода, это промежуточный вид респираторной поддержки между CPAP и неинвазивной ИВЛ. Особенности ViPhasic в сравнении с NIPPV:

- 1) перепад давления на ViPhasic в строго ограниченных пределах — 3–5 смH₂O;
- 2) термины PIP, PEEP, Tins в ViPhasic не равны по своему механизму при NIPPV;
- 3) при NIPPV PIP значительно выше — 15–25 смH₂O (чего нельзя добиться на ViPhasic), Tins — 0,3–0,5 с, Rate — 30–60 в мин.;
- 4) схожее название терминов производителями аппарата Infant Flow сделано для удобства врачей, избегая необходимости введения новой терминологии;
- 5) Tins в ViPhasic определяет продолжительность нахождения давления на верхнем уровне, и оно длиннее, чем при NIPPV.

Показания ViPhasic. Данные по преимуществу ViPhasic над однофазным CPAP имеются, но фрагментарны, однако преимущества NIPPV над однофазным CPAP более убедительны. В связи с этим целесообразно использовать для ViPhasic те же показания, что и для NIPPV до получения новой информации:

- 1) стартовый метод респираторной поддержки недоношенных с РДС [55; 73];
- 2) после экстубации недоношенных [10; 40; 134];
- 3) апноэ недоношенных [136];
- 4) улучшение выведения углекислого газа (CO₂) и уменьшение работы дыхания [135].

Уход за пациентами на СРАР. Несмотря на то, что неинвазивная респираторная поддержка, в сравнении с инвазивной ИВЛ, имеет большие преимущества в снижении легочного повреждения и обеспечении комфорта ребенка, уход за пациентами на СРАР требует отдельного рассмотрения. В приложении описаны рекомендации, которые позволяют повысить эффективность терапии и уменьшить число нежелательных явлений, связанных с применением СРАР-терапии.

Низкопоточные назальные канюли, или O_2 -«усы» (англ. Low-Flow Nasal Cannula, LFNC). В некоторых случаях при сохранении O_2 -зависимости, и (или) потребности в подаче увлажненной и согретой воздушной смеси, и (или) отсутствии аппарата СРАР могут использоваться LFNC (рис. 13).

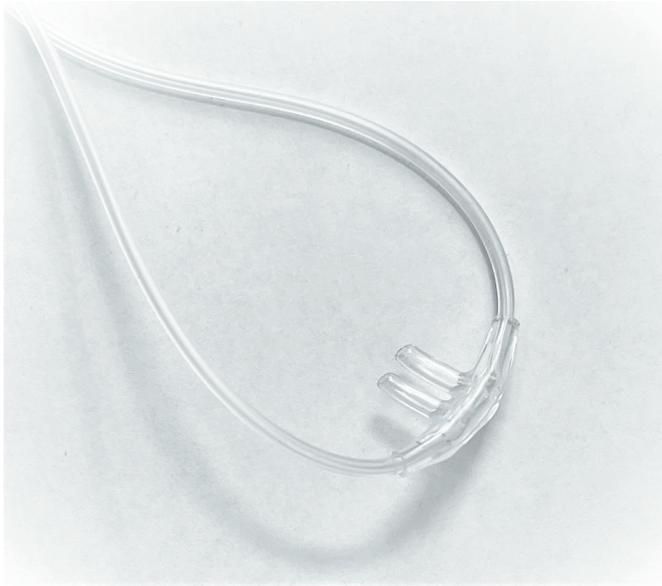


Рис. 13. Низкопоточные назальные канюли, или O_2 -«усы»

Клиницисту важно помнить, что поток воздушной смеси на LFNC устанавливается не более 2 л/мин. и создание MAP в дыхательных путях в таких условиях минимально или отсутствует. При повышении потока более 2 л/мин. воздушная смесь может повреждать слизистую носовых ходов, вызывая отек или кровоточивость. Более того, некорректное крепление LFNC на голове ребенка с избыточ-

ным давлением на колумеллу может приводить к некрозу мягких тканей (рис. 14).

Примечание. По QR-коду можно перейти на видео использования LFNC с уровнем потока 1–7 л/мин.



Рис. 14. Некроз колумеллы и перегородки носа после использования LFNC

Рекомендации по использованию LFNC:

1) максимальный поток — не более 2 л/мин.;

- 2) крепление O_2 -«усов» без давления на колумеллу — направление на уровне не выше слухового прохода (рис. 15).



Рис. 15. Корректное крепление LFNC на голове на уровне не выше слуховых проходов без давления на колумеллу

Искусственная вентиляция легких. В некоторых случаях прогрессирование симптомов ДН у новорожденных с транзиторным тахипноэ вызывает необходимость проведения интубации трахеи и перевода ребенка на инвазивную ИВЛ. Однако стоит помнить, что потребность перевода ребенка с ГТН на ИВЛ при исключении других патологий в большинстве случаев говорит о непроведенной неинвазивной респираторной терапии либо ее некорректном или несвоевременном проведении. Стандартом в настоящее время является пациент-триггерная вентиляция с контролем по давлению и опцией гарантированного объема.

Систематический обзор и метаанализ 2017 г. выявили 20 РКИ, в которых сравнивали вентиляцию с гарантированным, или целевым, объемом (*англ.* Volume Targeted Ventilation, VTV) и вентиляцию с ограничением по давлению у 977 новорожденных (преимущественно недоношенных, но включались и доношенные) [206]. Выделены следующие преимущества VTV:

- 1) меньшая продолжительность ИВЛ (средняя разница короче на 1,35 суток; 95 % ДИ — 0,86–1,83);
- 2) меньшая частота пневмоторакса (5 % против 9 %; относительный риск (ОР) — 0,52; 95 % ДИ — 0,31–0,87);
- 3) меньшая частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) в 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) (23 % против 35 %; ОР — 0,68; 95 % ДИ — 0,53–0,87);
- 4) меньшая частота перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 3 и 4 степеней (8 % против 16 %; ОР — 0,47; 95 % ДИ — 0,27–0,80);
- 5) незначительная тенденция к снижению смертности (12 % против 16 %; ОР — 0,75, 95 % ДИ — 0,53–1,07).

Важную роль во время проведения инвазивной ИВЛ играет мертвое пространство в ЭТТ (3 мл при ЭТТ № 2,5), и чем меньше ребенок, тем больше его вклад в клиническую ситуацию. По этой причине у новорожденных менее 1 000 г имеет смысл использовать больший дыхательный объем (V_t) 5–6 мл/кг, а не 4–5 мл/кг в режиме VTV. Однако опция гарантированного объема (*англ.* Volume Guarantee, VG) не всегда доступна, и стоит обратить внимание на преимущества традиционного режима с ограничением по давлению: доступность в условиях ограниченных ресурсов, наличия старых аппаратов; меньше ошибок при большой утечке и сброса воздуха мимо ЭТТ, т. к. аппарат будет подавать заданное давление, несмотря на утечку. Напротив, режим VTV сильно зависим от этих ошибок. Рекомендовано использование VTV во всех случаях, за исключением наличия утечки, технических проблем или недоступности такого режима.

При развитии у ребенка ПЛГ следует поддерживать нормокапнию без резких перепадов уровня pCO_2 , не допускать высокого MAP, т. к. это приводит к еще большему нарушению гемодинамики. Для снижения MAP необходимо снижать PIP. При ПЛГ рекомендован режим VTV или переход на ВЧИВЛ (HFV).

Рекомендации по подбору параметров ИВЛ [15; 79; 125]. При отсутствии синдрома утечки воздуха рекомендуется использовать ИВЛ в режиме вспомогательной пациент-триггерной вентиляции с контролем по давлению с целевым (гарантированным) объемом — VTV.

Стартовые параметры для традиционной ИВЛ представлены в приложении.

Если на традиционной ИВЛ нарастают параметры вентиляции (МАР более 12 смН₂О у детей с массой тела более 1 500 г), что может свидетельствовать о прогрессировании ПЛГ у пациента с ТТН, требуется перевод на ВЧИВЛ.

В приложении представлены стартовые параметры для ВЧИВЛ; первичный мониторинг, необходимый при переводе; последующий мониторинг; коррекция отклонений газового состава крови; использование на ВЧИВЛ опции гарантированного объема или VTV; тактика отлучения от ВЧИВЛ.

Альтернативные методы неинвазивной респираторной поддержки

Высокопоточные назальные каниюли (HFNC). Позволяют обеспечить подачу кондиционированной воздушной смеси ребенку через носовые каниюли со скоростью потока более 2 л/мин. Имеются данные по преимуществу HFNC перед СРАР у недоношенных детей после экстубации в связи с меньшим повреждением носа и снижением частоты пневмотораксов [86]. В двух других обзорах низкое качество доказательств не позволило выявить преимущества HFNC в лечении детей с бронхолитами [87] и другими респираторными патологиями у детей в возрасте от 4 недель до 16 лет [88]. Особенностью HFNC является переменность создаваемого давления в дыхательных путях, которое зависит от подаваемого потока, в отличие от назального СРАР, где давление строго контролируется. При сравнении СРАР и HFNC в качестве первичной терапии при ТТН у пациентов на СРАР наблюдалась значительно меньшая потребность в кислороде (O₂) с коэффициентом заболеваемости (*англ.* Incidence Rate Ratio, IRR) 0,85 (95 % ДИ — 0,76–0,96), в группе СРАР потребовалось на 32 % меньше часов терапии O₂ с IRR 0,68 (95 % ДИ — 0,38–1,22) [67]. В настоящее время данные по использованию HFNC для терапии ТТН в научных источниках единичны.

В ЕКПЦ проведен анализ пациентов физиологического НО с проведенной HFNC-терапией, куда вошли 83 ребенка. Общая выборка новорожденных характеризовалась средним ГВ (38,1±1,3) недели, массой тела (3 435±80) г при рождении, средней оценкой по шкале Апгар

на 1 и 5 мин. (6 ± 1) и ($8,0\pm 0,6$) баллов соответственно, подавляющее большинство (69,8%) — мальчики. Анализ клинического течения заболевания у пациентов общей выборки показал, что в 45,7% случаев новорожденные получали СРАР в родовом зале со средней продолжительностью ($40,0\pm 16,1$) мин. Из родового отделения 97,5% новорожденных перевелись в НО, где средняя продолжительность госпитализации составила (3 ± 1) дня. Из родового зала два ребенка поступили в ОРИТН в связи с неэффективностью МпСРАР и продолжили лечение с помощью биназального СРАР (*англ.* BiNasal СРАР, VinСРАР) и диагнозом «врожденная пневмония». Продолжительность респираторной поддержки HFNC в среднем составила 16 ч. Эмпирическая АБТ до исключения инфекционного диагноза была назначена в 59% случаев, а инфузионная терапия — в 45,7%. Наиболее частым был диагноз ТТН (81,9%); в 13,2% случаев — инфекция, специфичная для перинатального периода (ИСПП); в 3,6% — врожденная пневмония. Также лечение проходил один ребенок с диагнозом САМ. Из неонатального отделения 65% новорожденных перевелись в ОПН, где средняя продолжительность госпитализации составила (9 ± 3) суток; 18% новорожденных выписаны домой без госпитализации в ОПН; у 17% детей HFNC-терапия оказалась неэффективной — пациентам потребовался перевод в ОРИТН на респираторную поддержку VinСРАР. В подавляющем большинстве случаев причиной перевода новорожденных в ОПН стала церебральная ишемия легкой и средней степеней тяжести (60,2%), а также неонатальная желтуха (28,9%), а в ОРИТН — ТТН и врожденная пневмония. По итогам проведенного исследования можно сделать вывод о возможности рассмотрения HFNC-терапии в качестве метода респираторной поддержки у пациентов с умеренной ДН при ТТН и врожденной инфекции, однако при наличии метода СРАР-терапии, хорошо зарекомендовавшего себя во множестве исследований, у разных контингентов новорожденных целесообразность использования HFNC требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Назальная прерывистая (перемежающаяся) вентиляция с положительным давлением (NIPPV). Включает в себя неинвазивную принудительную и вспомогательную вентиляцию с разными вариантами синхронизации с дыханием пациента. Имеются данные, что у недоношенных детей NIPPV, в сравнении с СРАР, эффективнее снижает потребность в интубации и ИВЛ [63]. Обзор исследований применения NIPPV как метода респираторной поддержки недоношенных новорожденных по-

сле экстубации, в сравнении с СРАР, также показал снижение риска неудачной экстубации в группе NIPPV [141]. В одном из исследований оценена эффективность NIPPV ($n = 20$) в сравнении с НСРАР ($n = 20$) при ТТН. Однако достоверных различий в продолжительности респираторной поддержки ($(28,0 \pm 19,2)$ против $(32,2 \pm 23,3)$ ч., $p = 0,231$), O_2 -терапии ($(31,2 \pm 15,6)$ против $(29,0 \pm 19,3)$ ч., $p = 0,187$), продолжительности клинического течения ТТН ($(67,6 \pm 36,5)$ против $(63,3 \pm 39,1)$ ч., $p = 0,480$) и госпитализации ($(6,2 \pm 2,6)$ против $(5,4 \pm 2,0)$ суток, $p = 0,330$) между группами не выявлено. Частота осложнений также существенно не отличалась между группами [140].

Сравнение назальных канюль ($n = 40$) и назальных масок ($n = 40$) у детей с ТТН и респираторной терапией NIPPV не выявило статистически значимых различий между группами по длительности тахипноэ и продолжительности NIPPV ($p = 0,94$ и $0,13$ соответственно), продолжительности O_2 -терапии и продолжительности госпитализации ($p = 0,72$ и $0,70$ соответственно). Частота травмы носа любой степени была значительно выше в группе назальных канюль, чем в группе назальных масок ($p = 0,004$). Частота неэффективности NIPPV и других осложнений, включая пневмоторакс, пневмонию и энтеральную недостаточность, существенно не отличалась в группах [90].

Назальная высокочастотная вентиляция (*англ.* Nasal High-Frequency Ventilation, NHFV). Новый метод респираторной поддержки NHFV (относительно СРАР, HFNC, NIPPV) основан на применении колебательной формы волны давления в дыхательных путях с использованием лицевых интерфейсов в виде маски или назальных канюль, аналогичных интерфейсу оборудования СРАР [56; 138]. В нескольких РКИ было показано, что при лечении недоношенных детей с РДС терапия NHFV, в сравнении с СРАР, оказывает более выраженное влияние на элиминацию CO_2 и в большей степени снижает риск интубации без влияния на риск смерти [139; 148; 149]. В одном из РКИ была оценена эффективность назальной высокочастотной перкуссионной неинвазивной вентиляции (*англ.* Nasal High-Frequency Percussive Ventilation, NHFPV) в сравнении с назальным СРАР при ТТН. В результате в группе NHFPV продолжительность ТТН была вдвое меньше, чем в группе СРАР ((105 ± 20) против (377 ± 150) мин., $p < 0,0001$). В группе NHFPV наблюдалось меньшее время для достижения SpO_2 более 90% ($(6,3 \pm 3,3)$ против $(19,1 \pm 8,1)$ мин., $p < 0,001$). Осложнений в группах исследования не выявлено [137].

Однако проведение немногочисленных исследований, сравнивающих влияние СРАР, NIPPV или NHFV на течение ТТН, в настоящее время не позволяет получить достаточно убедительных и четких данных за преимущество какой-либо из методик [139; 148; 156].

К осложнениям любой респираторной терапии с созданием положительного давления в дыхательных путях относятся синдром утечки воздуха, а также повреждение тканей лица в месте прилегания интерфейса. Описано, что при использовании назофарингеальных канюль имеет место повреждение носовых ходов и риск кровотечения, однако положительные эффекты терапии компенсируют эти редкие осложнения.

Ограничение жидкости

С учетом того, что в основе патогенеза ТТН лежит альвеолярный и интерстициальный отек легких (задержка фетальной жидкости), разумной при этом заболевании выглядит тактика ограничения объема инфузионной терапии. В стандартный план лечения при поступлении в отделение входит проведение частичного (при необходимости — полного) парентерального питания. В 2021 г. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (*англ.* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) опубликовало рекомендации по питанию новорожденных, находящихся в критическом состоянии [132; 153]. Согласно этому документу, парентеральное питание доношенных новорожденных следует начинать в первые 48–72 ч. после поступления в отделение для предотвращения дефицита основных нутриентов при условии невозможности начать адекватное энтеральное питание в ранние сроки.

В одном из крупных проспективных РКИ изучалось преимущество позднего детского парентерального питания в педиатрических отделениях интенсивной терапии (*англ.* Pediatric Parenteral Nutrition in the Intensive Care Unit, PEPaNIC) над ранним [64]. Наблюдение показало, что отказ от парентерального питания в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТН приводит к меньшему количе-

ству инфекций у новорожденных, снижению продолжительности госпитализации в отделении интенсивной терапии и стационаре в целом [157]. Однако в некоторых исследованиях есть указания на то, что отказ от парентерального питания увеличивает риск гипогликемии [25; 65], что требует тщательного контроля уровня глюкозы крови. Выбор способа доставки питательных веществ предполагает детальный анализ нутритивного статуса и тяжести состояния новорожденного [37].

Кроме того, установка любого венозного доступа помимо лечебной цели несет в себе риски инфекционных (флебит, катетер-ассоциированный сепсис) и тромботических осложнений, неадекватного подбора дозы жидкости и электролитов, а также возможности экстравазации катетера [143; 202]. В исследовании, проведенном в одном из ОРИТН Индонезии при многофакторном анализе причин возникновения флебита у детей, выявлено, что наиболее важным фактором для предотвращения ятрогенной травмы является уровень клинического опыта медицинских сестер [210], что требует наличия квалифицированной команды. Также стоит обратить внимание на то, что установка венозного доступа сопровождается болевым синдромом для новорожденного и должна проводиться на фоне анальгезии. В одном из РКИ проведено сравнение ограниченной и стандартной инфузионной терапии у детей с ТТН, нуждающихся в респираторной поддержке методом СРАР. Было включено 100 детей, по 50 в группах исследования и контроля. В результате анализа получены данные, что продолжительность СРАР была значительно меньше в группе с ограничительной стратегией инфузионной терапии (48 (42; 54) против 54 (48; 72) ч., $p = 0,002$). Однако различий в частоте неудач СРАР и перевода на ИВЛ между двумя группами не наблюдалось. При анализе подгрупп преимущества ограничительной стратегии инфузии в сокращении продолжительности СРАР сохранялись у поздних недоношенных, но не у доношенных детей, со снижением эффекта у поздних недоношенных детей, подвергшихся антенатальному воздействию стероидов [176].

С учетом исследований последних лет по парентеральному питанию новорожденных мы внедрили дифференцированный подход к инфузионной терапии и установке венозного доступа для доношенных новорожденных [2].

У детей, поступающих в ОРИТН с диагнозом ТТН, начинается раннее энтеральное вскармливание в первые 2–3 ч. жизни, по возможности грудным молоком, с последующим активным расширением под контролем уровня гликемии. Парентеральное питание как метод дополнительной доставки нутриентов на этапе ОРИТН у этой группы детей не применялся.

В результате сравнительного исследования внедрения такого подхода мы получили следующие выводы:

- 1) особенности анамнеза беременности — ГСД (ОР — 1,1; 95% ДИ — 2,7–0,5), ОРВИ во время беременности (ОР — 1,8; 95% ДИ — 5,0–0,6), хориоамнионит (ОР — 0,2; 95% ДИ — 1,5–0,1), преэклампсия (ОР — 0,7; 95% ДИ — 2,2–0,2), особенности родовой деятельности и тактики ведения родов — длительный безводный период (ОР — 3,5; 95% ДИ — 14,4–0,9), индуцированные роды (ОР — 0,8; 95% ДИ — 2,0–0,3), кесарево сечения (ОР — 1,3; 95% ДИ — 3,1–0,6), применение вакуум-экстракции плода (ОР — 1,1; 95% ДИ — 6,0–0,2), дистресс плода (ОР — 1,2; 95% ДИ — 3,2–0,4) не являются факторами риска установки венозного доступа и проведения парентерального питания;
- 2) доношенным пациентам с диагнозом ТТН без венозного доступа требуется меньшая продолжительность СРАР-терапии в ОРИТН для купирования ДН (5 (4; 6) против 7,5 (5,5; 12) ч., $p < 0,001$);
- 3) у доношенных пациентов с диагнозом ТТН без венозного доступа достоверно ниже длительность нахождения в ОРИТН (7 (6; 8) против 14,7 (9; 23) ч., $p < 0,001$), общая продолжительность госпитализации (5 (5; 10) против 9 (6; 11,5) суток, $p < 0,006$), а также необходимость дополнительного лечения в условиях ОПН (16 (41%) против 36 (81,8%), $p = 0,001$);
- 4) раннее начало энтерального питания и быстрое расширение объема кормления при условии стабильного состояния ребенка позволяют избежать установки венозного доступа и назначения парентерального питания;
- 5) безопасность исследуемой методики доказана стабильностью гликемии и динамикой массы тела пациентов.

В некоторых международных исследованиях показано снижение респираторной зависимости и продолжительности тахипноэ в группах

с рестриктивной стратегией инфузионной терапии. Вместе с тем систематический обзор 2021 г. не продемонстрировал убедительных доказательств безопасности и эффективности этой стратегии в терапии ТТН как у доношенных, так и недоношенных детей [84]. Прежде чем вводить в рутинную практику тактику ограничения жидкости, требуется проведение дополнительных исследований.

Медикаментозная терапия

Антибактериальная терапия. В медикаментозной терапии ТТН существует несколько направлений исследований. Так, на период дифференциальной диагностики между ТТН и врожденной инфекцией возможно назначение эмпирической АБТ, т. к. клиническая картина не специфична и схожа в обоих случаях. Крупное ретроспективное когортное исследование показало отсутствие разницы в частоте инфекционных осложнений у доношенных и поздних недоношенных детей с ТТН в отсутствие специфических факторов риска инфекции при назначении эмпирической АБТ и без нее [30]. Также важен комплексный подход к назначению АБТ, а именно оценка комбинации факторов риска, клинических, лабораторных и инструментальных данных, которая может привести к снижению антибактериальной нагрузки без негативного влияния на клинический исход [60]. В ЕКПЦ разработан и используется локальный Протокол наблюдения, обследования и АБТ новорожденных с подозрением и (или) подтвержденной неонатальной инфекцией (приказ № 166 от 23 марта 2022 г.), при котором комбинация сигнальных факторов, факторов риска инфекции, клинических, лабораторных данных и соответствующие алгоритмы позволяют врачу выбирать оптимальную стратегию диагностики и АБТ.

В приложении представлены сигнальные факторы и факторы риска врожденной инфекции; клинические проявления и лабораторные данные, на которые необходимо обратить внимание; алгоритм стратегии АБТ; препараты выбора.

Наиболее распространенными микроорганизмами, являющимися причиной ранней неонатальной инфекции, являются β -гемолитический стрептококк группы В (*лат.* *Streptococcus agalactiae*), против которого

в большинстве случаев эффективен ампициллин, и кишечная палочка (*лат.* *Escherichia coli*) с эффективной терапией гентамицином. Эмпирическая АБТ может быть назначена на период дифференциальной диагностики заболевания в течение 48–72 ч.

Ингаляционные кортикостероиды. В качестве основной и адъювантной терапии большого числа заболеваний у взрослых и детей широко применяются глюкокортикоиды. Стабилизация клеточной стенки, снижение отека, замедление выброса провосполительных медиаторов нашли свое применение и в терапии новорожденных. На основе патогенеза ТТН введение кортикостероидов может помочь компенсировать гормональные нарушения после родов и улучшить клиренс фетальной жидкости. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность ингаляционного кортикостероида будесонида, по сравнению с плацебо, у детей в сроке гестации 34 недели и более в контрольной группе и у больных ТТН [98]. В исследование включено 49 новорожденных с применением двух доз будесонида по 1 000 мкг/доза через 12 ч. в сравнении с плацебо в течение 6 ч. после рождения. В итоге не обнаружено различий между группами по потребностям в СРАР (ОР — 1,27; 95 % ДИ — 0,65–2,51) и ИВЛ (ОР — 0,52; 95 % ДИ — 0,05–5,38), а также продолжительности госпитализации ($(9,9 \pm 5,5)$ против $(12,4 \pm 8,0)$ суток). Другое проспективное плацебо-контролируемое РКИ сравнивало применение ингаляционного будесонида ($n = 50$) в 6 и 12 ч. жизни с плацебо — стерильной дистиллированной водой ($n = 50$). Группа будесонида показала статистически значимые отличия с более хорошими показателями оценки по шкале Даунса ($p = 0,001$), клинической оценки ТТН ($p = 0,001$) и SpO_2 ($p = 0,008$) [75].

Имеющиеся исследования включают в себя малое число пациентов и отличаются низким качеством методологии, не позволяющим достоверно утверждать об эффективности постнатальных кортикостероидов при лечении ТТН.

Ингаляционные β -агонисты. Действие ингаляционных β -агонистов заключается в расслаблении гладкой мускулатуры бронхов и сосудов и предотвращении бронхоспазмов, обусловленных влиянием гистамина, метахолина и холодного воздуха, блокировании высвобождения медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а так-

же увеличении мукоцилиарного клиренса. Однако имеются и побочные эффекты у новорожденных при стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда в виде тахикардии. Перечисленные эффекты легли в основу исследований по применению этой группы препаратов в лечении ТТН. Исследование А. Танигучи и др. (англ. A. Taniguchi et al.) 2018 г. сравнивало ингаляционный β -агонист прокатерол ($n = 18$) и плацебо — физиологический раствор ($n = 19$). В результате эффективность прокатерола в терапии ТТН не доказана: не было различий в уровне $r\text{CO}_2$ или ЧД между двумя группами до и после вмешательства, средней продолжительности терапии O_2 (3 (3; 6,5) против 2 (2; 4,75) суток, $p = 0,13$) и продолжительности госпитализации (15 (11,25; 20) против 11 (8; 15,5) суток; $p = 0,14$) [100].

Эффективность другого β -агониста — сальбутамола — при ТТН оценено в нескольких исследованиях. Выполнено тройное слепое клиническое исследование с рандомизацией 148 пациентов с диагнозом ТТН на 2 группы. Группа лечения ($n = 74$) получала ингаляционный сальбутамол, а группа плацебо ($n = 74$) ингаляционный NaCl 0,9%. Введение препарата начинали через 6 ч. после рождения в дозе 0,15 мг/кг массы тела и продолжали в случае сохраняющейся ДН и потребности в кислороде в качестве дополнительной терапии до 72 ч. после начала лечения. По результатам исследования не наблюдалось существенной разницы между группой исследования и контроля в оценке ТТН в баллах ((8,41±1,84) против (8,82±2,11), $p = 0,208$) и степени ДН ((6,03±0,70) против (6,18±0,99), $p = 0,297$), однако наблюдалось снижение продолжительности СРАР-терапии с (11,41±12,20) ч. в группе исследования и (21,68±22,82) ч. в группе контроля [188].

В другом двойном слепом РКИ также изучалось влияние ингаляционного сальбутамола в дозе 0,1 мг/кг, по сравнению с плацебо (NaCl 0,9%), на тяжесть и течение ТТН [70]. Результаты показали высокую эффективность применения сальбутамола в снижении клинических проявлений ДН через 1 ч. ($p = 0,005$) и 4 ч. ($p < 0,001$) после вмешательства и уменьшении среднего значения FiO_2 через 1 ч. после вмешательства ((53,3±6,6) % против (57,7±7,5) %, $p = 0,02$), продолжительности респираторной поддержки ((2,4±2,7) против (3,1±0,8) суток, $p = 0,002$). Также результаты показали отсутствие статистически значимой разницы между двумя группами в отношении побочных эффектов. В настоящее время проводится исследование «Дыхательная

недостаточность с сальбутамолом» (*англ.* Respiratory Failure with Salbutamol, REFSAL), направленное на оценку эффективности и безопасности сальбутамола в качестве поддерживающей фармакотерапии вместе с назальным СРАР для профилактики ПЛГ у новорожденных с ТТН [163]. Это многоцентровое двойное слепое РКИ будет включать в себя 608 новорожденных (ГВ 32–42 недели) с ДН и проведением СРАР в 8 ОРИТН Польши в течение 24 ч. после рождения, рандомизированных на группу ингаляционного сальбутамола и группу плацебо (NaCl 0,9%). Будут оценены частота развития ПЛГ, тяжесть ДН по модифицированной шкале ТТН Сильвермана, частота интубации, продолжительность СРАР и госпитализации, КОС и концентрация электролитов в сыворотке крови (Na^+ , K^+ и Ca^{2+}). Цель исследования выглядит научно и клинически обоснованной, т. к. ПЛГ у пациентов ТТН представляет самую большую угрозу для их жизни и здоровья.

Еще одно исследование подтвердило большую эффективность применения ингаляционного сальбутамола при ТТН ($n = 32$), в сравнении с NaCl 0,9% ($n = 22$), в виде снижения ЧД, клинической оценки ТТН, уровней требуемой FiO_2 и респираторной поддержки ($p < 0,05$), улучшения средних значений рН, pO_2 и pCO_2 в артериальной крови ($p < 0,05$), а также уменьшении продолжительности госпитализации в ОРИТН ($p < 0,05$) [97].

Проведено исследование по оценке эффективности ингаляционного сальбутамола при незначительных клинических проявлениях ТТН с потребностью в респираторной терапии только подачей O_2 свободным потоком. Клиническая оценка тяжести ДН, ЧД, FiO_2 , показателей КОС (рН, pCO_2 , pO_2) и продолжительность госпитализации были значительно лучше у новорожденных с ТТН получавших O_2 и ингаляции сальбутамола в сравнении с группой пациентов, получавших только O_2 ($p < 0,05$) [190].

Другое исследование у пациентов с ТТН в ОРИТН (20 детей в группе сальбутамола и 20 детей — плацебо) показало, что ингаляционная терапия сальбутамолом сокращала продолжительность оксигенотерапии и продолжительность эмпирической АБТ без каких-либо побочных эффектов. Однако время между терапией сальбутамолом и клиническим улучшением было слишком большим для проведения однозначных клинических выводов [189].

Диуретики. В кокрейновский обзор 2015 г. включено два исследования ($n = 100$) терапии ТГН с помощью перорального фуросемида 2 мг/кг, а затем 1 мг/кг через 12 ч. (сравнение с плацебо). В результате анализа убыль массы тела в первые 24 ч. была больше в группе, получавшей фуросемид, но не получено доказательств различий между группами в продолжительности тахипноэ, тяжести симптомов или продолжительности госпитализации [105]. С учетом ограниченных данных и известных побочных эффектов терапия диуретическими препаратами в настоящий момент не может быть рекомендована к рутинному применению.

Дофамин. Предполагается, что дофамин в низких дозах индуцирует натрийурез в почках, а также увеличивает почечную перфузию. Средние же дозы оказывают положительное инотропное и хронотропное действие за счет усиления активации β -адренорецепторов. Некоторые исследования показали, что дофамин можно использовать при отеке легких (например, [39]). Кроме того, агонисты β -адренорецепторов регулируют Na^+ -каналы и активность Na^+/K^+ -АТФазы в легочном эпителии. Проведено проспективное РКИ с включением детей более 34 недель гестации с ТГН и проведением СРАР- и O_2 -терапии в течение более 24 ч. Новорожденные были рандомизированы на три группы по 20 человек: контрольная группа; дети, получавшие дофамин в низкой дозе (3 мкг/кг/мин.); дети, получавшие дозу (5 мкг/кг/мин.). В итоге потребность в ИВЛ, продолжительность СРАР, потребность в дополнительном O_2 и продолжительность госпитализации существенно не различались между тремя группами ($p = 0,54, 0,16$ и $0,11$ соответственно) [61].

Адреналин. С учетом известных данных о роли эндогенного и материнского адреналина в процессе адсорбции фетальной жидкости введение экзогенного адреналина также рассматривается как потенциально перспективная методика лечения. В слепом рандомизированном плацебо-контролируемом пилотном исследовании 20 пациентам с ТГН ингаляционно вводились 3 дозы 2,25 % адреналина или плацебо. В итоге не обнаружено различий между двумя группами в продолжительности O_2 -терапии (средняя разница — 6,60; 95 % ДИ — 54,80–41,60 ч.) и потребности в ИВЛ (ОР — 0,67; 95 % ДИ — 0,08–5,88). Побочных эффектов терапии не обнаружено, но вместе с тем не подтверждена и ее эффективность [99].

Контакт «кожа к коже»

Имеются данные исследования 790 новорожденных с ТТН старше 34 недель гестации с оценкой внедрения протокола контакта «кожа к коже», который увеличил количество тактильных манипуляций родственников с ребенком с 16 % ($n = 79$ из 491) до 61 % ($n = 183$ из 299, $p < 0,001$). Результаты показали, что внедрение протокола не уменьшило частоту ТТН: 2 % ($n = 8$ из 491) в группе до внедрения и 1 % ($n = 4$ из 299) в группе после внедрения ($p = 1,000$), однако частота симптомов ДН снизилась с 5 % ($n = 25$ из 491) до 1 % ($n = 3$ из 299, $p = 0,003$), гипогликемии — с 11 % ($n = 54$ из 491) до 3 % ($n = 10$ из 299, $p < 0,001$), АБТ — с 13 % ($n = 66$ из 491) до 4 % ($n = 11$ из 299, $p < 0,001$) [182].

Прогнозирование развития и течения

Прогнозирование развития, течения и тяжести ТТН является важной задачей, которая может помочь врачу уже на этапе беременности или раннего периода родов определить стратегию ведения пациента, подготовить необходимое респираторное оборудование и команду для оказания помощи новорожденному. Также в момент развития первичных дыхательных нарушений важно определить варианты дальнейших действий и маршрутизацию пациента. Анализ исследовательских работ к 2023 г. показал наличие анамнестических, клинических и лабораторных факторов, позволяющих прогнозировать возникновение, тяжесть и продолжительность ТТН.

Прогноз развития ТТН. Анализ амниотической жидкости на определение электролитного состава перед проведением планового кесарева сечения в доношенном сроке демонстрирует более высокий уровень Na^+ в группе с развитием ТТН [193]. Подсчет амниотических пластинчатых тел может быть полезен при прогнозировании возникновения у ребенка ТТН и необходимости респираторной поддержки. С более низкими показателями для пациентов с ТТН пороговое значение составляет 48 500/мкл, прогностическая ценность — 98,1 % [28]. Также при анализе 101 новорожденного, 16,0 % из которых развили РДС (или ТТН), ГВ и количество амниотических пластинчатых тел были значительными независимыми факторами, влияющими на риск развития РДС (или ТТН) [170].

Высокий уровень белка, связывающего жирные кислоты L-типа, определенный в амниотической жидкости, значительно выше у мате-

рей, чьи дети развили ТТН (3,18 (1,06; 24,7) против 1,95 (0,42; 13,9) нг/мл, $p = 0,018$), что также делает его предиктором потребности в респираторной поддержке у новорожденных [27].

Прогностическим признаком развития ТТН может быть доплерография легочной артерии плода. Так, коэффициент отношения ускорения легочной артерии плода ко времени изгнания значительно ниже у пациентов, развивших заболевание после рождения (0,307 против 0,389, $p < 0,0001$ соответственно) [42].

Прогноз тяжести и продолжительности ТТН. Для диагностики ТТН и прогнозирования его тяжести могут быть использованы следующие индексы: ширина распределения красных клеток, или индекс анизцитоза эритроцитов (*англ.* Red Cell Distribution Width, RDW), и индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR). Показатели этих индексов не только достоверно выше у пациентов с ТТН при рождении и на 72 ч. жизни, но также коррелируют с количеством дней СРАР, продолжительностью O_2 -терапии и продолжительностью госпитализации [181].

Результаты одного из исследований показали, что пациенты с ТТН в группе с более продолжительной СРАР и O_2 -терапией имели значительно более высокие уровни тромбоцитов, абсолютного количества ядросодержащих эритроцитов (*англ.* Nucleated Red Blood Cell, NRBC), отношение NRBC/100 лейкоцитов и систолическое давление в правом желудочке ($p < 0,05$). Напротив, в группе пациентов с более легким течением ТТН уровни гемоглобина и гематокрита были достоверно выше ($p < 0,05$). В логистическом регрессионном анализе обнаружено, что число NRBC/100 лейкоцитов является наиболее важным независимым параметром, влияющим на оценку ДН по шкале Сильвермана при поступлении (ОШ — 7,065; 95 % ДИ — 1,258–39,670; $p = 0,026$) [147].

Еще одним маркером, с помощью которого можно прогнозировать тяжесть течения ТТН, может быть модифицированный ишемией альбумин (МИА). Обнаружено, что его уровень в первые 24 ч. жизни выше у детей с ТТН, по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($p < 0,05$), и выше у пациентов, потребовавших СРАР, по сравнению с пациентами, которые ограничились O_2 -терапией ($p < 0,05$). Определено, что уровни МИА значительно выше в группе пациентов, получавших терапию O_2 более 3 суток ($p < 0,05$). Уровни МИА с точкой отсечения 0,87 ABSU, чувствительностью 81,1 % и специ-

фичностью 69,8 % предсказывали ТТН (площадь под кривой в ROC-анализе (*англ.* Area Under Curve, AUC) — 0,85; $p < 0,05$). Уровни МИА с показателем $>0,98$ ABSU, чувствительностью 78 % и специфичностью 86 % указывали на прогноз потребности в СРАР (AUC = 0,86; $p < 0,05$) [110].

Некоторые исследования показывают положительную корреляцию уровня N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (*англ.* N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) в плазме крови с продолжительностью и тяжестью ТТН. По механизму действия NT-proBNP может блокировать амилорид-чувствительные натриевые каналы, замедляя адсорбцию Na^+ в легких плода и новорожденного. В исследовании О. Айдемир и др. (*англ.* O. Aydemir et al.) 2012 г. с участием 67 новорожденных с ТТН и 33 здоровых детей контрольной группы в возрасте ≥ 34 недель гестации уровни NT-proBNP были значительно выше у новорожденных с ТТН по сравнению с контрольной группой через 6, 24, 72 и 120 ч. ($p < 0,001$). Уровни NT-proBNP через 24 и 72 ч. были значительно выше у детей с длительным тахипноэ ($p = 0,007$ и $0,03$ соответственно) и у тех, кому требовалась респираторная поддержка ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно). Продолжительность тахипноэ положительно коррелировала с уровнями NT-proBNP через 24 ч. ($r = 0,41$; $p = 0,001$). При пороговом значении 6 575 пг/мл NT-proBNP имел чувствительность 85 % и специфичность 64 % для прогнозирования потребности в ИВЛ [192].

Имеются данные исследования ($n = 40$), доказывающие то, что продолжительность клинических проявлений ТТН достоверно положительно коррелировала с уровнями цистатина С (*англ.* Cystatin C, Cys C) в сыворотке крови и отрицательно — с расчетной скоростью клубочковой фильтрации на основе Cys C ($p = 0,016$). При сравнении продолжительности тахипноэ у детей с уровнем Cys C $< 1,6$ мг/л ($n = 15$ — группа А) и детей с уровнем Cys C $\geq 1,6$ мг/л ($n = 25$ — группа В) продолжительность симптомов была значительно короче у детей группы А ($p = 0,011$) [57].

Существует большая доказательная база возможности прогнозирования тяжести течения ТТН (потребности в СРАР или ИВЛ) по некоторым демографическим, клиническим и лабораторным характеристикам. В группе с тяжелым течением ТТН у пациентов ниже ГВ, выше уровень дыхательных нарушений с оценкой по шкале Силь-

вермана, ниже индекс отношения парциального давления O_2 в артериальной крови (pO_2) к FiO_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2/FiO_2) [200]. Также более низкий начальный рН крови из пупочной артерии ($<7,25$), высокие уровни лактата и лактатдегидрогеназы, более низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин. после рождения являются независимыми прогностическими признаками тяжелого течения ТТН [108; 161]. В ретроспективном исследовании «случай — контроль» уровень ЛДГ показал прогностическую ценность длительной потребности в O_2 у пациентов с ТТН с положительной прогностической ценностью 88,9%, что может помочь в прогнозировании продолжительности респираторной зависимости новорожденных с ТТН [205].

Клиническая оценка ДН, в частности пиковой частоты дыхания (ПикЧД), показала, что у детей с клиническими симптомами ТТН, сохраняющимися более 72 ч., ПикЧД в первые 36 ч. была достоверно выше в сравнении с пациентами, у которых симптомы ТТН купированы ранее 72 ч. ($p > 0,001$). Пороговое значение для ПикЧД в течение первых 36 ч. составляло 90 в мин., а ПикЧД >90 в мин. вызывало 7-кратный риск продолжительного течения ТТН [201].

Также имеется эффективный способ прогнозирования клинического течения ТТН у доношенных новорожденных для выбора отделения госпитализации пациента из родового зала (ОРИТН или физиологическое НО) с чувствительностью 82,5% и специфичностью 80,3% [20]. Прогноз основан на балльной оценке по шкале Апгар на 1 и 5 мин., а также степени дыхательной недостаточности, выраженной в оценке по шкале Даунса и расчета по формуле:

$$d = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \text{const},$$

где $a_1 = 0,458$, $a_2 = -0,906$, $a_3 = -1,865$ — расчетные коэффициенты функции классификации; $\text{const} = 10,636$; x_1 — оценка по шкале Апгар на 1 мин. в баллах; x_2 — оценка по шкале Апгар на 5 мин. в баллах; x_3 — оценка по шкале Даунса в баллах. При $d < 0$ прогноз неблагоприятный — высока вероятность госпитализации пациента в ОРИТН. При $d > 0$ прогноз благоприятный — вероятность госпитализации в ОРИТН низкая.

На рисунке 16 представлена графическое выражение чувствительности и специфичности прогноза в виде ROC-кривых.

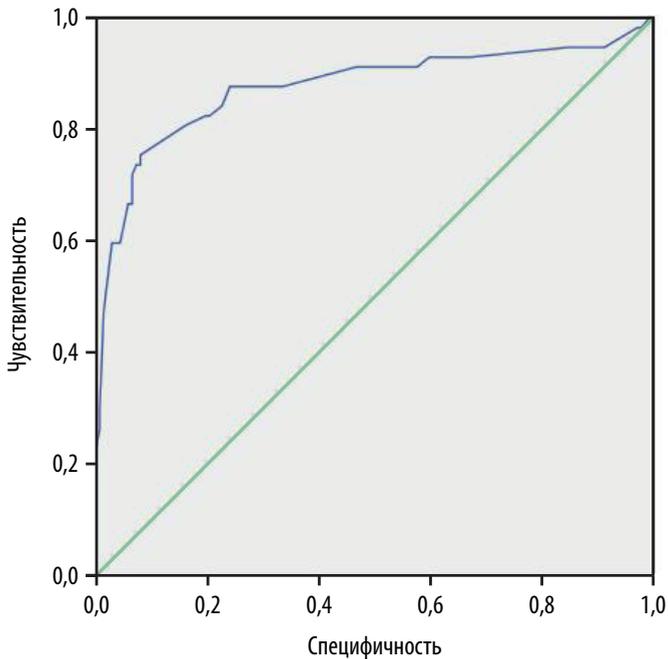


Рис. 16. ROC-кривые: площадь под кривой — 0,876; стандартная ошибка — 0,34; асимптотический 95 % ДИ — 0,80–0,942

Взаимосвязь совокупной оценки ребенка по традиционной шкале Апгар и шкале оценки дыхательных нарушений Даунса с прогнозом тяжести течения ТТН в этом исследовании прослежена впервые. Преимущества представленного способа прогнозирования:

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

Таким образом, предлагаемый способ уже на этапе родового зала позволяет прогнозировать течение ТТН, определять отделение госпи-

тализации и выбрать тем самым оптимальную тактику лечения, уменьшив тяжесть течения ТТН.

Разработанную прогностическую модель возможно внедрить в практику родильных домов и перинатальных центров в целях прогнозирования тяжести течения ТТН и риска госпитализации в ОРИТН. На представленный метод получен патент на изобретение «Способ прогнозирования течения транзитного тахипноэ новорожденных у доношенных детей» [8].

В связи с тем, что в настоящее время идет процесс цифровизации медицинских организаций (МО), на основе программы Microsoft Excel создан калькулятор такого способа прогнозирования (рис. 17).

	A	B	C	D
1	Прогноз госпитализации в ОРИТН или НО			
2	Апгар 1	8	Если < 0 — ОРИТН	
3	Апгар 5	9	Если > 0 — НО	
4	Даунс	3	0,551	
5				

Рис. 17. Вид калькулятора прогноза на персональном компьютере

При внесении в необходимые графы баллов по шкале Апгар на 1 и 5 мин. и оценке по шкале Даунса встроенная формула рассчитывает вероятность отделения госпитализации (ОРИТН или НО) с заявленной точностью. Калькулятор применим и на мобильном устройстве — смартфоне или планшете (рис. 18).

	A	B	C	D	E
1	Прогноз госпитализации в ОРИТН или НО				
2	Апгар 1	8	Если < 0 — ОРИТН		
3	Апгар 5	9	Если > 0 — НО		
4	Даунс	3	0,551		

fx = B2 *0,458+ B3 *-0,906+ B4 *-1,865+10,636

Рис. 18. Вид калькулятора прогноза на мобильном устройстве

Примечание. По QR-коду можно скачать калькулятор в формате .xlsx, ввести показатели пациента (оценку по шкале Апгар на 1 и 5 мин., оценку по шкале Даунса) и получить данные прогноза.



Исходы

В большинстве случаев купировать симптомы ТТН удастся в течение нескольких часов или дней, но долгосрочные исходы заболевания до конца не изучены. В настоящее время доказана связь перенесенного ТТН при рождении с развитием бронхиальной астмы в детском возрасте. Наблюдательные исследования показывают, что у детей с ТТН в анамнезе отмечается более высокий риск развития таких заболеваний, как острый бронхит и бронхиолит [34; 54; 199]. Известно, что в течение 4 лет после рождения у детей с ТТН в анамнезе ($n = 70$) выше частота приступов свистящего дыхания в отличие от новорожденных без ТТН (ОР — 2,8; $p = 0,014$) [80]. Другое исследование подтвердило эти выводы, показав, что ТТН при рождении ($n = 103$) является независимым фактором риска приступов свистящего дыхания (ОШ — 2,378; 95 % ДИ — 1,20–4,70; $p < 0,01$) [54].

Более мощное исследование показывает аналогичные результаты — новорожденные с транзиторным тахипноэ при рождении имели значительно повышенный риск развития свистящего дыхания в детстве (скорректированный ОР — 1,17; 95 % ДИ — 1,02–1,34) [199]. Анализ 18 379 новорожденных в США выявил когорту доношенных новорожденных, у которых впоследствии была диагностирована астма ($n = 2137$). Проведенный статистический анализ показал, что наличие ТТН в анамнезе было достоверно связано с диагнозом «детская астма» (скорректированное ОШ — 1,50; 95 % ДИ — 1,13–1,99; $p = 0,005$). Ассоциация ТТН и астмы была статистически наиболее сильной среди детей мужского пола. Таким образом, ТТН может быть маркером недостаточности функции легких, отражающей наследственную предрасположенность к астме [34]. При изучении анамнеза 1 318 но-

ворожденных с ТТН выявлено, что O_2 -терапия и продолжительная госпитализация в стационаре в связи с лечением ТТН ассоциируются с развитием бронхиальной астмы в детском возрасте [83].

Популяционное когортное исследование в Финляндии показало, что перенесенное ТТН связано с повышенным риском госпитализации с инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) в течение первого года жизни [198].

Выполнение двухмерной ЭХО-КГ в течение 10 дней после уменьшения симптомов ТТН ($n = 36$), в сравнении со здоровыми новорожденными ($n = 36$), выявило, что у детей после ТТН встречается статистически значимо большее число структурных изменений сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (ДМЖП и ДМПП), а также открытый артериальный проток (ОАП), — 44,4% против 13,8%; ОШ — 4,96; 95% ДИ — 1,57–15,68; $p < 0,009$) [133].

Исследования по связи ТТН и церебральных нарушений в настоящее время немногочисленны, несмотря на то, что в основе церебрального повреждения как ишемического, так и геморрагического характера может лежать гипоксия на фоне дыхательных нарушений. В процессе проведения ретроспективного исследования пациентов с ТТН мы обратили внимание на высокую частоту регистрации церебрального повреждения [23]. Диагноз «ишемия мозга» (Р91.0 по МКБ-10) устанавливался на основании клинической картины, данных НСГ и осмотра детского невролога. Степень церебральной ишемии определялась в соответствии с Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [16]. В группе пациентов 2020 г. частота церебральной ишемии составила 86,1% ($n = 173$). В 2021 г. после введения стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале отмечено снижение частоты церебральной ишемии до 32,5% ($n = 45$) ($p < 0,001$). Из всех пациентов группы 2021 г. у 96 (76,1%) НСГ проведена на 2–3 сутки — обнаружены признаки перивентрикулярной ишемии (ПВИ), причем в 67 случаях (69,8%) легкой степени тяжести, а в 29 (30,2%) — средней. Повторная НСГ на 5–10 сутки жизни проведена всем 45 детям, госпитализированным в ОПН, а признаки ПВИ выявлены у 41 ребенка (91,1%), причем у 6 из них — средней степени тяжести. Диагноз СЭК устанавливался на основании данных НСГ. В группе пациентов 2020 г. частота СЭК составила 13,4% ($n = 27$). В отличие от церебральной ишемии, количество пациентов

с СЭЖ в группе 2021 г. после введения протокола СРАР в родовом зале не изменилось — 14,3 % ($n = 18$), $p = 0,82$.

У поздних недоношенных пациентов с ТТН также выявлена высокая частота регистрации церебральной ишемии легкой и средней степеней тяжести, однако лечение по протоколу СРАР снизило частоту выявленной ЦИ с 61,0 % до 38,2 % ($p = 0,002$). Частота ВЖК оставалась неизменной для всех групп (13–14 % для доношенных с ТТН и 17–18 % для поздних недоношенных), а применение СРАР-терапии по протоколу не повлияло на частоту регистрации этой патологии. Стоит отметить, что, по данным источников, частота внутримозговых кровоизлияний у доношенных детей не превышает 0,05 % [178; 191].

С учетом высокой частоты диагностированных диагнозов церебрального повреждения нами проведены расширенные исследования по анализу функционального и биохимического состояния центральной нервной системы при ТТН с помощью мониторинга церебральной оксигенации (ЦО) в родильном зале близкой к инфракрасной спектроскопии (*англ.* Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) и анализом нейротрофических факторов.

Исследование ЦО с помощью NIRS-методики определяет средне-взвешенную концентрацию оксигемоглобина как артериальной, так и венозной крови, а также отношение между доставкой и потреблением кислорода в ткани [158]. В процессе СРАР-терапии в родовом зале мы проводили одноканальный мониторинг ЦО, который начинался в течение 10 мин. от развития дыхательных нарушений и продолжался до момента отлучения пациента от респираторной поддержки или перевода в ОРИТН. Стоит отметить, что, по данным исследований, ЦО имеет высокую корреляцию с венозной сатурацией крови [150]. При исследовании мы поддерживали целевую сатурацию пациентов на уровне 91–95 % в течение всей процедуры с помощью титрования фракции кислорода во вдыхаемом воздухе.

Имеющиеся в источниках данные свидетельствуют о том, что у здоровых новорожденных разных гестационных сроков и способов родоразрешения ЦО показывает увеличение показателей к 7–8 мин. до 76–83 % и далее наблюдается переход в зону плато или небольшого снижения [142; 165]. Наши результаты также подтвердили увеличение ЦО в группе здоровых новорожденных с 75 % на 5 мин. до 80 % на 15 мин. с дальнейшим снижением показателей до 77–79 %. В группе детей, больных ТТН, обнаружено увеличение ЦО с 72 % на 10 мин.

до 81 % на 60 мин. жизни с дальнейшим снижением до 79–80 %. В отличие от здоровых новорожденных пациенты с ТТН показали более низкий начальный уровень ЦО, а также значительную задержку роста ЦО — в среднем на 45 мин. [19] (рис. 19).

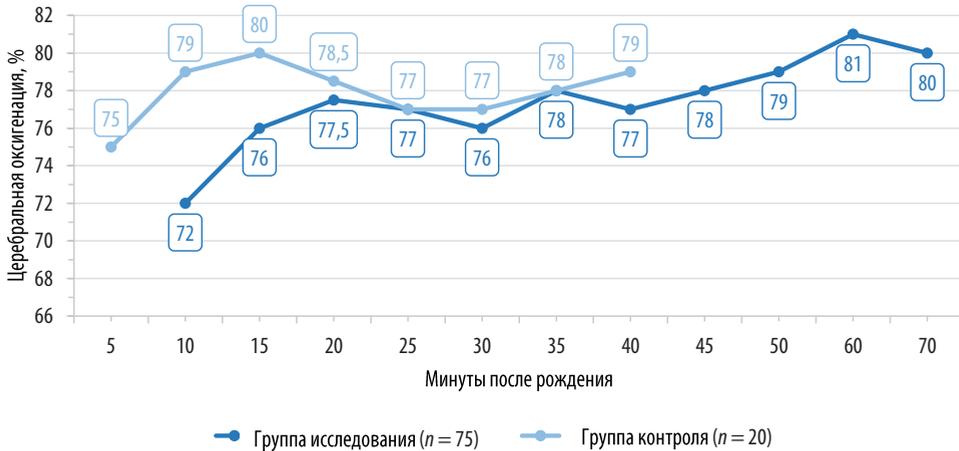


Рис. 19. Динамика показателей церебральной оксигенации после рождения в группе исследования и группе контроля

Несмотря на то, что корреляция тяжести ДН с оценкой по шкале Даунса и ЦО не отмечена, а также не обнаружена разница ЦО у пациентов с диагнозом «церебральная ишемия» и без неврологического повреждения, наблюдается общая тенденция к снижению и замедленному росту показателей ЦО при любом уровне дыхательных нарушений у пациентов с ТТН. Результаты большинства исследований доказали связь между периодами низкой ЦО и неблагоприятными исходами у новорожденных, такими как смертность, некротизирующий энтероколит, краткосрочные и отдаленные неврологические нарушения в возрасте 2–3 лет [44; 45]. Однако из всех пациентов с ТТН в исследовании ЦО диагноз «церебральная ишемия» установлен лишь у 16 (21,3 %), что может свидетельствовать о высоких компенсаторных способностях центральной нервной системы (ЦНС) и возможностях ее восстановления.

Важной частью изучения церебрального повреждения у пациентов с ТТН стал анализ уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови больных и здоровых новорожденных. В нашей работе исследовано 3 фактора: васкулоэндотелиальный фактор роста (*англ.* Vascular En-

dothelial Growth Factor, VEGF), нейротрофический фактор головного мозга (*англ.* Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) и фактор роста нервов бета (*англ.* Beta-Nerve Growth Factor, NGF- β) [21]. Первое исследование сыворотки крови проведено 85 пациентам с ТТН и 20 здоровым новорожденным (группа контроля) через 6–12 ч. после рождения, а второе — на 5–10 сутки только у детей с ТТН, потребовавших госпитализации в ОПН. Из трех исследуемых факторов статистически значимые результаты были связаны с NGF- β . Пациенты в общей группе ТТН, а также пациенты, сформировавшие церебральную ишемию при выписке, имели более низкий уровень NGF- β в сравнении со здоровыми детьми в первом исследовании (через 6–12 ч. после рождения): 3 152 (27; 4 680) и 4 056 (2 484; 5 286) против 5 230 (4 373; 5 815) пг/мл ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ соответственно).

При проведении ROC-анализа NGF- β в исследовании через 6–12 ч. после рождения также показал более значимые результаты с областью под кривой 0,79 и показателем с наибольшими величинами чувствительности и специфичности 12,2 пг/мл у пациентов с ТТН (рис. 20).

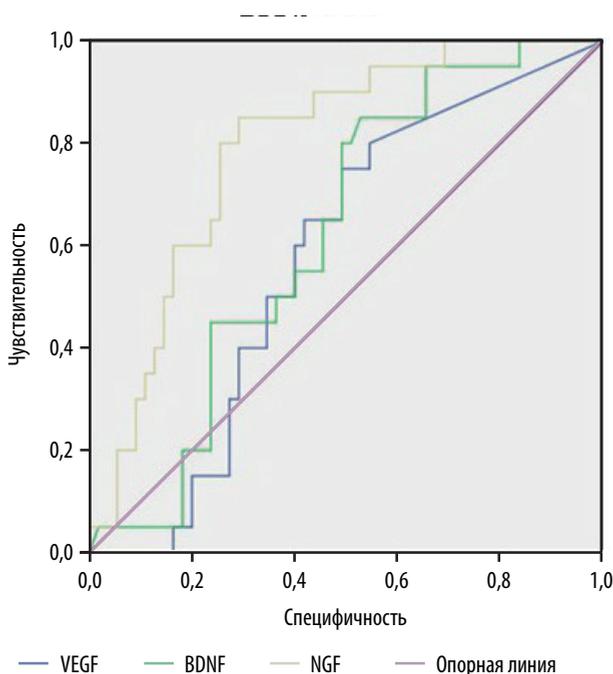


Рис. 20. ROC-кривые нейротрофических факторов для групп пациентов с ТТН и здоровых новорожденных через 6–12 ч. после рождения

Стоит отметить, что анализ источников показал обратную корреляцию низкого уровня NGF- β и тяжести церебрального повреждения различного генеза [14; 17]. Однако у пациентов как в общей группе ТТН, так и с развитием церебрального повреждения показатели NGF- β в динамике на 5–10 сутки жизни статистически не отличались от здоровых детей. Это также может свидетельствовать о том, что, несмотря на значимое влияние ДН на депрессию фактора роста нервов, все же происходит восстановление активности нейротрофических процессов.

Выполненные нами дополнительные методы исследования позволили подтвердить предположение о том, что дыхательные нарушения при ТТН оказывают значимое влияние на функцию ЦНС. Отклонения от нормальных показателей обнаружены как на уровне тканевой оксигенации, так и на биохимическом уровне — активности нейротрофических факторов. Однако значения изучаемых критериев в обоих случаях показали их восстановление до уровня здоровых детей. Прямой взаимосвязи с отклонениями в показателях церебральной оксигенации и нейротрофических факторов с развитием церебральной ишемии в исследовании не обнаружено [21]. Вместе с тем результаты проведенной работы уже на пренатальном этапе позволяют выделить группы риска развития церебральной ишемии у пациентов с ТТН. К таким группам относятся маловесные дети к сроку гестации ($p = 0,001$), родившиеся от многоплодной беременности (ОР — 9,7; 95 % ДИ — 2,4–39,0; $p < 0,001$) и беременности в результате ЭКО (ОР — 11,3; 95 % ДИ — 2,8–44,9; $p < 0,001$). Исходя из этого, разработаны практические рекомендации для врачей неонатальных отделений, представленные в приложении.

Сохранение функции ЦНС играет важную роль в развитии ребенка и оптимизации качества жизни и здоровья, в связи с этим важно проведение дальнейших исследований для оценки долгосрочных неврологических исходов у детей, перенесших ТТН при рождении.

Профилактика

Профилактические меры по предупреждению развития ТТН можно разделить на основные этапы: прегравидарная подготовка, антенатальный и постнатальный периоды. На этапе подготовки женщины к беременности стоит особое внимание уделить лечению и контролю клинического течения патологий, которые являются известными факторами риска: ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии и бронхиальной астмы. Во время беременности хронические заболевания часто переходят в острую фазу, что может быть причиной преждевременных родов и (или) необходимости кесарева сечения. В связи с этим наблюдение и ведение женщины в условиях женской консультации, подбор современной и эффективной терапии бронхиальной астмы, контроль уровня гликемии и артериального давления являются ведущими задачами по предупреждению многих заболеваний новорожденных, в т. ч. респираторной патологии. С учетом имеющихся данных о связи кесарева сечения, позднего недоношенного и раннего доношенного сроков гестации с развитием респираторной патологии у новорожденных в России и США разработаны рекомендации по ограничению плановых оперативных родов до 39⁰ недель ГВ [13; 50].

Роль кортикостероидов в профилактике РДС на ранних сроках гестации хорошо известна, однако применение стероидов у беременных женщин в поздних сроках для снижения респираторной заболеваемости новорожденных стало широко изучаться лишь в последнее время. Как указывалось выше, преждевременные роды являются значимым фактором риска развития ТТН. В большом многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании применения антенатальных стероидов при риске преждевременных родов

в позднем недоношенном сроке беременности (*англ.* Antenatal Late Preterm Steroids Trial, ALPS) проведена оценка влияния бетаметазона на легочную патологию новорожденных при введении его беременным женщинам с риском преждевременных родов в сроке гестации 34⁰–36⁶ недель [29]. В группе пациентов, матери которых получили бетаметазон, отмечено снижение риска развития тяжелых легочных осложнений: ТТН, бронхолегочной дисплазии и потребности в применении сурфактантной терапии.

Систематический обзор, включивший в себя шесть РКИ и анализ 5 698 одноплодных беременностей показал, что антенатальное введение стероидов на сроке гестации $\geq 34^0$ недель снижает неонатальную респираторную заболеваемость. Однократный курс кортикостероидов может быть рассмотрен для женщин с риском неизбежных поздних преждевременных родов в сроке 34⁰–36⁶ недель беременности, а также для женщин, ожидающих плановое кесарево сечение в сроке беременности ≥ 37 недель [175]. Важно отметить, что вагинальные роды в любом сроке беременности являются защитным фактором, снижающим частоту ТТН. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» 2022 г. антенатальная профилактика РДС рекомендована в сроке гестации 24⁰–33⁶ недель беременности, а также в 34⁰–35⁶ недель в случае отсутствия ранее проводимого курса антенатальной профилактики и при наличии клинической целесообразности (сахарный диабет) [9].

К послеродовым мерам по предупреждению ТТН относится профилактическое применение СРАР-терапии. Одно из крупных исследований, включавшее в себе 259 новорожденных с ГВ 34–38 недель показало, что респираторная поддержка сразу после родов методом СРАР через лицевую маску и Т-образный контур в течение 20 мин. у детей, рожденных путем кесарева сечения, привела к снижению частоты госпитализаций в ОРИТН, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную реанимационную помощь ($p = 0,045$), без увеличения частоты побочных эффектов [94].

С учетом ассоциации перенесенного ТТН с увеличением частоты бронхиолитов и госпитализации детей с РСВ-инфекцией рекомендуется проведение вакцинопрофилактики сезонных простудных заболеваний (гриппа и COVID-19), а также пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ — паливизумаба («Синагис»).

Заключение

Транзиторное тахипноэ является одной из самых распространенных респираторных патологий периода новорожденности. Патогенез задержки фетальной жидкости многокомпонентен с присутствием большого числа факторов риска развития ТТН.

Течение заболевания в большинстве случаев благоприятное, однако при сочетании факторов риска и прогрессировании заболевания до 86 % детей могут быть госпитализированы в ОРИТН с потребностью в респираторной терапии. Несвоевременная или неверно выбранная тактика лечения также могут привести к нарастанию клинических симптомов ДН, гипоксемии, ацидозу и развитию ПЛГ с неопределенными исходами для жизни и здоровья пациента.

Сложность диагностики заболевания заключается в отсутствии специфической клинической картины, а также однозначных и убедительных лабораторных и инструментальных признаков. Стоит отметить, что в настоящее время активно ведутся исследования по поиску биохимических маркеров, позволяющих дифференцировать и прогнозировать возникновение и течение ТТН. Появляется все больше данных, говорящих об эффективности УЗИ легких как надежного метода диагностики в целом причин дыхательных нарушений у новорожденного ребенка и ТТН в частности.

Нет единого мнения по поводу показаний и применения определенной схемы лечения. Однако большинство авторов склоняется к раннему применению СРАР-терапии в различных ее вариациях пациентам с ТТН. Среди медикаментозного лечения, напротив, имеющиеся данные не позволяют сделать выбор в пользу какого-либо из исследуемых препаратов. Поиск эффективного и безопасного метода терапии ТТН продолжается.

Несмотря на то, что дыхательные нарушения при ТТН чаще всего купируются в течение нескольких часов, отдаленные последствия перенесенного заболевания остаются важной проблемой педиатрии. Отмечена связь ТТН с церебральным поражением у новорожденного как ишемического, так и геморрагического характера, бронхиальной астмой, бронхиолитами, а также большей частотой госпитализации детей с РСВ-инфекцией.

В итоге ТТН является серьезным заболеванием, требующим от неонатолога навыков клинического мышления и дифференциальной диагностики. Своевременная терапия заболевания способна снизить тяжесть и продолжительность клинических проявлений. Долгосрочные последствия ТТН серьезны и могут оказывать неблагоприятное влияние на качество жизни ребенка. Наличие ТТН как в острой фазе, так и в анамнезе заслуживает большого внимания со стороны врачей всех специальностей — от неонатологов до педиатров и терапевтов.

Библиографический СПИСОК

1. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Е. Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 4. — С. 133–148. — DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049>.
2. **Калякова, Н. В.** Клиническое обоснование тактики лечения доношенных пациентов с диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного» без проведения парентерального питания / Н. В. Калякова, Е. В. Шестак, Д. С. Додров // Уральский медицинский журнал. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 29–34. — DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-29-34>.
3. **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. — DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-71-75>.
4. Неонатальная пульмонология : монография / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, М. А. Жесткова [и др.] ; под ред. Д. Ю. Овсянникова. — Москва : Севен-Принт, 2022. — 168 с. — ISBN 978-5-91556-757-2. — EDN: <https://elibrary.ru/ngffjv>.
5. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 896 с. — ISBN 978-5-9704-4877-9. — EDN: <https://elibrary.ru/agvlbd>.

6. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи : приказ М-ва здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н. — Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». — URL: <https://clck.ru/36C7p9> (дата обращения: 15.07.2022).
7. **Овсянников, Д. Ю.** Заболевания легких новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия / Д. Ю. Овсянников, Н. Н. Володин // Педиатрия имени Г. Н. Сперанского. — 2022. — Т. 101, № 3. — С. 170–177. — DOI: <http://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177>.
8. **Патент № 2766813 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02.** Способ прогнозирования течения транзитного тахипноэ новорожденных у доношенных детей : № 2021119437 : заявл. 30.06.2021 : опубл. 15.03.2022 / Ковтун О. П., Шестак Е. В. ; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — EDN: <https://elibrary.ru/fwncjn>.
9. Преждевременные роды : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Ассоц. акушер. анестезиологов-реаниматологов. — 2020. — 42 с. — URL: <https://clck.ru/35vKo5> (дата обращения: 18.10.2023).
10. Применение двухуровневого назального СРАР с переменным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / А. В. Мостовой, К. В. Романенко, А. В. Аверин [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 8 (122). — С. 143–150. — EDN: <https://elibrary.ru/tgteub>.
11. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале : методическое письмо М-ва здравоохранения РФ от 4 марта 2020 г. № 15-4/И/2-2570 / А. Г. Антонов, А. А. Буров, Н. Н. Володин ; под ред. проф. Е. Н. Байбаринной. — 2020. — 54 с. — URL: <https://clck.ru/35a5kb> (дата обращения: 12.10.2023).
12. Респираторные стратегии, влияющие на тяжесть течения транзитного тахипноэ новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова [и др.] // Врач. — 2022. — Т. 33, № 1. — С. 56–61. — DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-09>.
13. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Ассоц. анестезиологов-реаниматологов ; Ассоц. акушер. анесте-

- зиологов-реаниматологов. — 2021. — 106 с. — URL: <https://clck.ru/364NiE> (дата обращения: 15.07.2022).
14. **Соколова, М. Г.** Нейротрофины — маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М. Г. Соколова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 93–96. — DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov20157193-96>.
 15. Справочный материал (для служебного пользования) / сост.: О. В. Ионов, А. Р. Киртбая, Е. Н. Балашова [и др.] ; Нац. мед. исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, отд-ние реанимации и интенсив. терапии новорожд. им. проф. А. Г. Антонова Ин-та неонатологии и педиатрии. — 2020. — 112 с. — URL: <https://clck.ru/35xvQs> (дата обращения: 18.10.2023).
 16. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей : клинические рекомендации / А. А. Буров, В. В. Горев, К. Д. Горелик [и др.] ; М-во здравоохранения РФ, Рос. ассоц. специалистов перин. медицины, Рос. о-во неонатологов. — 2019. — 37 с. — URL: <https://clck.ru/35tkrU> (дата обращения: 15.07.2022).
 17. Фактор роста нервов — диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей / О. Н. Красноруцкая, Д. Ю. Бугримов, А. А. Зуйкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 5. — С. 57. — EDN: <https://elibrary.ru/wwwfwh>.
 18. **Шестак, Е. В.** Кистозно-аденоматозная мальформация легкого II типа у новорожденного, проблемы ранней диагностики / Е. В. Шестак // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 77–84. — DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-77-84>.
 19. **Шестак, Е. В.** Оценка церебральной оксигенации при развитии транзиторного тахипноэ у новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова // Педиатрия имени Г. Н. Сперанского. — 2023. — Т. 102, № 1. — С. 27–35. — DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-27-35>.
 20. **Шестак, Е. В.** Прогнозирование тяжести течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорожденных в родовом зале / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Российский педиатрический

- журнал. — 2022. — Т. 25, № 2. — С. 91–95. — DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-91-95>.
21. **Шестак, Е. В.** Роль нейротрофических факторов в оценке церебрального повреждения у новорожденных с транзиторным тахипноэ / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум правления РОАГ. 28–30 июня 2022 г. : сб. тез. — Санкт-Петербург : МЕДИ Ивент, 2022. — С. 196–197. — ISBN 978-5-6046126-4-4. — URL: <https://clck.ru/364NМу> (дата обращения: 18.10.2023).
 22. **Шестак, Е. В.** Транзиторное тахипноэ новорожденного: патогенез, диагностика и лечение / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Вопросы современной педиатрии. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 11–18. — DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2381>.
 23. Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии доношенных новорожденных в родовом зале при транзиторном тахипноэ: клиническое исследование с историческим контролем / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова, Д. С. Додров // Вопросы современной педиатрии. — 2022. — Т. 21, № 4. — С. 320–330. — DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2445>.
 24. A Comparative Trial of the Effectiveness of Nasal Interfaces Used to Deliver Continuous Positive Airway Pressure for a Brief Period in Infants with Transient Tachypnea of the Newborn / U. Cakir, D. Yildiz, E. Okulu [et al.] // Archivos de Bronconeumología. — 2020. — Vol. 56, Iss. 6. — P. 373–379. — DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.027>.
 25. Achieving Enteral Nutrition During the Acute Phase in Critically Ill Children: Associations with Patient Characteristics and Clinical Outcome / R. D. Eveleens, J. M. Hulst, B. A. E. de Koning [et al.] // Clinical Nutrition. — 2021. — Vol. 40, Iss. 4. — P. 1911–1919. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.005>.
 26. Adverse Neonatal Outcomes Associated with Early-Term Birth / S. Sengupta, V. Carrion, J. Shelton [et al.] // JAMA Pediatrics. — 2013. — Vol. 167, Iss. 11. — P. 1053–1059. — DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2581>.
 27. Amniotic Fluid Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and L-Type Fatty Acid-Binding Protein in Predicting Fetal Inflammatory Response Syndrome / D. Katsura, S. Tsuji, K. Hayashi [et al.] //

- The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2021. — Vol. 47, Iss. 8. — P. 2616–2622. — DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14873>.
28. Amniotic Lamellar Body Counts Can Predict the Occurrence of Respiratory Distress Syndrome as Well as Transient Tachypnea of the Newborn (TTN) / H. Tsuda, Y. Takahashi, S. Iwagaki [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. — 2011. — Vol. 39, Iss. 3. — P. 245–250. — DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.006>.
 29. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery / C. Gyamfi-Bannerman, E. A. Thom, S. C. Blackwell [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 374, Iss. 14. — P. 1311–1320. — DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516783>.
 30. Antibiotic Use in Newborns with Transient Tachypnea of the Newborn / A. S. Weintraub, C. T. Cadet, R. Perez [et al.] // Neonatology. — 2013. — Vol. 103, Iss. 3. — P. 235–240. — DOI: <http://doi.org/10.1159/000346057>.
 31. Assessment of Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy and the Effect of Disease Severity on Transient Tachypnea in the Newborn in Uncomplicated Fetuses / Y. Madendağ, E. Sahin, I. Col Madendag, M. Eraslan Sahin // Journal of Perinatal Medicine. — 2021. — Vol. 50, Iss. 1. — P. 87–92. — DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0003>.
 32. Assessment of Resistance of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Interfaces / E. A. Green, J. A. Dawson, P. G. Davis [et al.] // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. — 2019. — Vol. 104, Iss. 5. — P. F535–F539. — DOI: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315838>.
 33. Association Between Thiol-Disulfide Hemostasis and Transient Tachypnea of the Newborn in Late-Preterm and Term Infants / M. S. Demirtas, H. Erdal, F. Kilicbay, G. Tunc // BMC Pediatrics. — 2023. — Vol. 23, Iss. 1. — P. 135. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03936-z>.
 34. Association of Transient Tachypnea of the Newborn and Childhood Asthma / D. J. Birnkrant, C. Picone, W. Markowitz [et al.] // Pediatric Pulmonology. — 2006. — Vol. 41, Iss. 10. — P. 978–984. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.20481>.
 35. **Avery, M. E.** Transient Tachypnea of Newborn : Possible Delayed Resorption of Fluid at Birth / M. E. Avery, O. B. Gatewood, G. Brumley //

- American Journal of Diseases of Children. — 1966. — Vol. 111, Iss. 4. — P. 380–385. — DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1966.02090070078010>.
36. Avoiding Hyperoxemia During Neonatal Resuscitation: Time to Response of Different SpO₂ Monitors / H. Baquero, R. Alviz, A. Castillo [et al.] // *Acta Paediatrica*. 2011. — Vol. 100, Iss. 4. — P. 515–518. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x>.
37. **Balaguer, M.** Time of Parenteral Nutrition in Paediatric Critical Care Patients, Prior Nutritional Status Probably Makes the Difference? / M. Balaguer, I. Jordan // *Journal of Thoracic Disease*. — 2016. — Vol. 8, Iss. 8. — P. 1869–1871. — DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.06.13>.
38. **Barker, S. J.** “Motion-Resistant” Pulse Oximetry: A Comparison of New and Old Models / S. J. Barker // *Anesthesia & Analgesia*. — 2002. — Vol. 95, Iss. 4. — P. 967–972. — DOI: <https://doi.org/10.1097/00000539-200210000-00033>.
39. **Bertorello, A. M.** The Dopamine Paradox in Lung and Kidney Epithelia Sharing the Same Target but Operating Different Signaling Networks / A. M. Bertorello, J. I. Sznajder // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. — 2005. — Vol. 33, Iss. 5. — P. 432–437. — DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0297TR>.
40. **Bhandari, V.** Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Newborn: Review of Literature and Evidence-Based Guidelines / V. Bhandari // *Journal of Perinatology*. — 2010. — Vol. 30, No. 8. — P. 505–512. — DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2009.165>.
41. **Bhuta, T.** Prediction of Surfactant Dysfunction in Term Infants by the Click Test / T. Bhuta, J. Kent-Biggs, H. E. Jeffery // *Pediatric Pulmonology*. — 1997. — Vol. 23, Iss. 4. — P. 287–291. — DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199704\)23:4<287::AID-PPUL6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199704)23:4<287::AID-PPUL6>3.0.CO;2-J).
42. **Büke, B.** A Non-invasive Method to Rule out Transient Tachypnea of the Newborn (TTN): Fetal Pulmonary Artery Acceleration to Ejection Time Ratio / B. Büke, H. Akkaya // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2018. — Vol. 46, Iss. 2. — P. 219–224. — DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0380>.
43. **Castorena-Torres, F.** Aquaporine-5 and Epithelial Sodium Channel β -Subunit Gene Expression in Gastric Aspirates in Human Term Newborns / F. Castorena-Torres, M. R. Alcorta-García, V. J. Lara-Díaz //

- Heliyon. — 2018. — Vol. 4, Iss. 4. — P. e00602. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00602>.
44. Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Preterm Infants (Early NIRS Study) / V. Y. Chock, S. H. Kwon, N. Ambalavanan [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2020. — Vol. 227. — P. 94–100. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.036>.
 45. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis / C. Howarth, J. Banerjee, T. Leung [et al.] // *Pediatrics*. — 2020. — Vol. 146, Iss. 3. — P. e20200337. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0337>.
 46. Characteristics of Respiratory Distress Syndrome in Infants of Different Gestational Ages / H. Sun, F. Xu, H. Xiong [et al.] // *Lung*. — 2013. — Vol. 191, Iss. 4. — P. 425–433. — DOI: <http://doi.org/10.1007/s00408-013-9475-3>.
 47. **Clark, R. H.** The Epidemiology of Respiratory Failure in Neonates Born at an Estimated Gestational Age of 34 Weeks or More / R. H. Clark // *Journal of Perinatology*. — 2005. — Vol. 25, Iss. 4. — P. 251–257. — DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.jp.7211242>.
 48. Clinical Characteristics of Newborns Born to Mothers with COVID-19 / K. Wróblewska-Seniuk, A. Basiukajć, D. Wojciechowska [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, Iss. 19. — P. 4383. — DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194383>.
 49. Clinico-radiological Observations in Meconium Aspiration Syndrome / S. Lama, S. K. Mahato, N. Chaudhary [et al.] // *Journal of Nepal Medical Association*. — 2018. — Vol. 56, Iss. 209. — P. 510–515. — DOI: <https://doi.org/10.31729/jnma.3340>.
 50. Committee Opinion No. 559: Cesarean Delivery on Maternal Request // *Obstetrics & Gynecology*. — 2013. — Vol. 121, Iss. 4. — P. 904–907. — DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000428647.67925.d3>.
 51. Comparison of Nasal CPAP Versus Bi-level CPAP in Transient Tachypnea of the Newborn: A Randomized Trial / B. Özer Bekmez, E. A. Dizdar, M. Büyüktiryaki [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2021. — Vol. 38, Iss. 14. — P. 1483–1487. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713815>.
 52. Comparison of Umbilical Cord Serum Vitamin D Levels Between Infants with Transient Tachypnea of the Newborn and those Without Respiratory Distress / H. Boskabadi, G. Maamouri,

- F. Kalani-Moghaddam [et al.] // *Archives of Iranian Medicine*. — 2020. — Vol. 23, Iss. 8. — P. 530–535. — DOI: <https://doi.org/10.34172/aim.2020.55>.
53. Continuous Positive Airway Pressure and the Burden of Care for Transient Tachypnea of the Neonate: Retrospective Cohort Study / C. Gizzi, R. Klifa, M. G. Pattumelli [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2015. — Vol. 32, Iss. 10. — P. 939–943. — DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0034-1543988>.
54. Correlation Between Transient Tachypnea of the Newborn and Wheezing Attack / M. Çakan, B. Nalbantoğlu, A. Nalbantoğlu [et al.] // *Pediatrics International*. — 2011. — Vol. 53, Iss. 6. — P. 1045–1050. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03438.x>.
55. **Cummings, J. J.** Noninvasive Respiratory Support / J. J. Cummings, R. A. Polin, K. L. Watterberg [et al.] // *Pediatrics*. — 2016. — Vol. 137, Iss. 1. — P. e20153758. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3758>.
56. **De Luca, D.** Non-invasive High-Frequency Oscillatory Ventilation in Neonates: Review of Physiology, Biology and Clinical Data / D. De Luca, V. Dell’Orto // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. — 2016. — Vol. 101, Iss. 6. — P. F565–F570. — DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310664>.
57. Decreased Cystatin C-Estimated Glomerular Filtration Rate Is Correlated with Prolonged Hospital Stay in Transient Tachypnea of Newborn Infants / B. B. Kim, S. H. Chung, H. S. Yoon [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. — 2016. — Vol. 57, Iss. 3. — P. 195–200. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.08.006>.
58. Diagnosis of Neonatal Transient Tachypnea and Its Differentiation from Respiratory Distress Syndrome Using Lung Ultrasound / J. Liu, Y. Wang, W. Fu [et al.] // *Medicine*. — 2014. — Vol. 93, Iss. 27. — P. e197. — DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000197>.
59. Diagnostic Performance of Lung Ultrasound for Transient Tachypnea of the Newborn: A Meta-analysis / L. He, Y. Sun, W. Sheng, Q. Yao // *PLoS One*. — 2021. — Vol. 16, Iss. 3. — P. e0248827. — DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248827>.
60. Different Antibiotic Strategies in Transient Tachypnea of the Newborn: An Ambispective Cohort Study / J. Li, J. Wu, L. Du [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. — 2015. — Vol. 174, Iss. 9. — P. 1217–1223. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2526-4>.

61. Dopamine Treatment Does Not Need Speed Recovery of Newborns From Transient Tachypnea / N. Guzoglu, N. Uras, H. T. Aksoy [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2016. — Vol. 44, Iss. 4. — P. 477–480. — DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0077>.
62. Early Death due to Defective Neonatal Lung Liquid Clearance in α ENaC-Deficient Mice / E. Hummler, P. Barker, J. Gatzky [et al.] // *Nature Genetics*. — 1996. — Vol. 12, Iss. 3. — P. 325–328. — DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0396-325>.
63. Early Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Infants / B. Lemyre, M. Laughon, C. Bose, P. G. Davis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — Iss. 12, Art. No. CD005384. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub2>.
64. Early Versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children / T. Fivez, D. Kerklaan, D. Mesotten [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2016. — Vol. 374, Iss. 12. — P. 1111–1122. — DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514762>.
65. Early Versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill, Term Neonates: A Preplanned Secondary Subgroup Analysis of the PEPaNIC Multicentre, Randomised Controlled Trial / E. van Puffelen, I. Vanhorebeek, K. F. M. Joosten [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. — 2018. — Vol. 2, Iss. 7. — P. 505–515. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30131-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30131-7).
66. **Edwards, M. O.** Respiratory Distress of the Term Newborn Infant / M. O. Edwards, S. J. Kotecha, S. Kotecha // *Paediatric Respiratory Reviews*. — 2013. — Vol. 14, Iss. 1. — P. 29–37. — DOI: <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.02.002>.
67. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Versus Nasal Cannula on Late Preterm and Term Infants with Transient Tachypnea of the Newborn / A. Chiruvolu, K. M. Claunch, A. J. Garcia [et al.] // *Journal of Perinatology*. — 2021. — Vol. 41, Iss. 7. — P. 1675–1680. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01068-9>.
68. Effect of Different Probes and Expertise on the Interpretation Reliability of Point-of-Care Lung Ultrasound / C. Gomond-Le Goff, L. Vivalda, S. Foligno [et al.] // *CHEST*. — 2020. — Vol. 157, Iss. 4. — P. 924–931. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.013>.
69. Effect of Maternal Asthma and Asthma Control on Pregnancy and Perinatal Outcomes / R. Enriquez, M. R. Griffin, K. N. Carroll [et al.] //

- The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2007. — Vol. 120, Iss. 3. — P. 625–630. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.044>.
70. Effects of Inhaled Salbutamol on Transient Tachypnea of the Newborn / B. Basiri, N. Sadeghi, M. K. Sabzehei, F. E. Ashari // *Respiratory Care*. — 2022. — Vol. 67, Iss. 4. — P. 433–439. — DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.09284>.
71. Effects of Perinatal Risk Factors on Common Neonatal Respiratory Morbidities Beyond 36 Weeks of Gestation / E. F. Badran, M. M. Abdalgani, M. A. Al-Lawama [et al.] // *Saudi Medical Journal*. — 2012. — Vol. 33, Iss. 12. — P. 1317–1323. — URL: <https://goo.su/Hfx-pHR> (date of access: 18.10.2023).
72. Effects of the Omicron Variant on Perinatal Outcomes in Full-Term Neonates / H. Choi, E. J. Lee, Y.-S. Ahn, Y. M. Yoo // *BMC Pediatrics*. — 2022. — Vol. 22, Iss. 1, Art. No. 625. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03690-8>.
73. Efficacy of Noninvasive Respiratory Support Modes for Primary Respiratory Support in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Network Meta-analysis / V. V. Ramaswamy, K. More, C. C. Roehr [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2020. — Vol. 55, Iss. 11. — P. 2940–2963. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.25011>.
74. Elevated Airway Liquid Volumes at Birth: A Potential Cause of Transient Tachypnea of the Newborn / E. V. McGillick, K. Lee, S. Yamamoto [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. — Vol. 123, Iss. 5. — P. 1204–1213. — DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00464.2017>.
75. **Elfaragy, M. S.** Therapeutic Effect of Inhaled Budesonide in Transient Tachypnea of Newborn: A Placebo-Controlled Study / M. S. Elfaragy, S. E. Abu-Risha, R. L. Younis // *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. — 2020. — Vol. 27, Iss. 2. — P. e78–e86. — DOI: <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27i2.663>.
76. Epidemiology of Respiratory Distress and the Illness Severity in Late Preterm or Term Infants: A Prospective Multi-center Study / X. Ma, X. Xu, C. Chen [et al.] // *Chinese Medical Journal*. — 2010. — Vol. 123, Iss. 20. — P. 2776–2780. — DOI: <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.20.005>.

77. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update / D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen [et al.] // *Neonatology*. — 2019. — Vol. 115, Iss. 4. — P. 432–450. — DOI: <https://doi.org/10.1159/000499361>.
78. Expression of Water and Ion Transporters in Tracheal Aspirates from Neonates with Respiratory Distress / Y. Li, M. O. Marcoux, M. Gineste [et al.] // *Acta Paediatrica*. — 2009. — Vol. 98, Iss. 11. — P. 1729–1737. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01496.x>.
79. Goldsmith’s Assisted Ventilation of the Neonate : An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care / Ed. by M. Keszler, G. Suresh, J. P. Goldsmith. — 7th Ed. — Philadelphia : Elsevier, 2022. — 655 p. — ISBN 978-0-323-76177-2 (Hardback). — ISBN 978-0-323-76178-9 (eBook).
80. **Golshantafti, M.** Risk of Wheezing Attacks in Infants with Transient Tachypnea Newborns / M. Golshantafti, T. Yavari, M. Afrand // *Iranian Journal of Pediatrics*. — 2016. — Vol. 26, Iss. 1. — P. e2295. — DOI: <https://doi.org/10.5812/ijp.2295>.
81. **Guglani, L.** Transient Tachypnea of the Newborn/ L. Guglani, S. Lakshminrusimha, R. M. Ryan // *Pediatrics in Review*. — 2008. — Vol. 29, Iss. 11. — P. e59–e65. — DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.29-11-e59>.
82. **Gundogdu, Z.** Effect of Sibship Asthma on Newborns with Transient Tachypnea of the Newborn (TTN) / Z. Gundogdu // *The Clinical Respiratory Journal*. — 2021. — Vol. 15, Iss. 2. — P. 232–236. — DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13290>.
83. **Gundogdu, Z.** New Risk Factors for Transient Tachypnea of the Newborn and Childhood Asthma: A Study of Clinical Data and a Survey of Parents / Z. Gundogdu // *Cureus*. — 2019. — Vol. 11, Iss. 12. — P. e6388. — DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.6388>.
84. **Gupta, N.** Fluid Restriction in the Management of Transient Tachypnea of the Newborn / N. Gupta, M. Bruschetti, D. Chawla // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — Iss. 2, Art. No. CD011466. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011466.pub2>.
85. **Hedstrom, A. B.** Utility of Lung Ultrasound and Respiratory Severity Score for Detection of Respiratory Distress Syndrome in the Delivery Room / A. B. Hedstrom, A. V. Faino, M. Batra // *Acta Paediatrica*.

- diatraca. — 2021. — Vol. 110, Iss. 5. — P. 1683. — DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15737>.
86. High Flow Nasal Cannula for Respiratory Support in Preterm Infants / D. Wilkinson, C. Andersen, C. P. F. O'Donnell [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — Iss. 2, Art. No. CD006405. — DOI <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006405.pub3>.
87. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Infants with Bronchiolitis / S. Beggs, Z. H. Wong, S. Kaul [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — Iss. 1, Art. No. CD009609. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009609.pub2>.
88. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Respiratory Support in Children / S. Mayfield, J. Jauncey-Cooke, J. L. Hough [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — Iss. 3, Art. No. CD009850. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009850.pub2>.
89. **Hooper, S. B.** Respiratory Transition in the Newborn: A Three-Phase Process / S. B. Hooper, A. B. Te Pas, M. J. Kitchen // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. — 2016. — Vol. 101, Iss. 3. — P. F266–F271. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305704>.
90. **Ilhan, O.** Randomized Trial of Mask or Prongs for Nasal Intermittent Mandatory Ventilation in Term Infants with Transient Tachypnea of the Newborn / O. Ilhan, M. Bor // *Pediatrics International*. — 2020. — Vol. 62, Iss. 4. — P. 484–491. — DOI: <http://doi.org/10.1111/ped.14104>.
91. Imaging Lung Aeration and Lung Liquid Clearance at Birth / S. B. Hooper, M. J. Kitchen, M. J. Wallace [et al.] // *The FASEB Journal*. — 2007. — Vol. 21, Iss. 12. — P. 3329–3337. — DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-8208com>.
92. Impact of Labor on Outcomes in Transient Tachypnea of the Newborn: Population-Based Study / E. Tutdibi, K. Gries, M. Bücheler [et al.] // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 125, Iss. 3. — P. e577–e583. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0314>.
93. Impact of Precipitous Labor on the Onset of Transient Tachypnea in Vaginal Deliveries at Term / C. Jegard, D. Korb, A. Rideau, O. Sibony // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2022. — Vol. 158, Iss. 3. — P. 643–649. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14060>.
94. Impact of Prophylactic Continuous Positive Airway Pressure on Transient Tachypnea of the Newborn and Neonatal Intensive Care

- Admission in Newborns Delivered by Elective Cesarean Section / M. Y. Celebi, S. Alan, D. Kahvecioglu [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2016. — Vol. 33, Iss. 1. — P. 99–106. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560041>.
95. Increased Asymmetric Dimethylarginine Levels in Severe Transient Tachypnea of the Newborn / D. U. Isik, A. Y. Bas, N. Demirel [et al.] // *Journal of Perinatology*. — 2016. — Vol. 36, Iss. 6. — P. 459–462. — DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.9>.
96. Infant Flow™ SiPAP. Operator's Manual. — Yorba Linda : CareFusion, 2010. — XIV, 66 p. — URL: <https://clck.ru/36C4c6> (date of access: 15.10.2023).
97. Inhaled Beta-2 Agonist Salbutamol for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn / D. Armangil, M. Yurdakök, A. Korkmaz [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2011. — Vol. 159, Iss. 3. — P. 398–403.e1. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.028>.
98. Inhaled Corticosteroids in Transient Tachypnea of the Newborn: A Randomized, Placebo-Controlled Study / Y. Vaisbourd, B. Abu-Raya, S. Zangen [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2017. — Vol. 52, Iss. 8. — P. 1043–1050. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23756>.
99. Inhaled Epinephrine for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn / B. Kao, S. A. Stewart de Ramirez, M. B. Belfort, A. Hansen // *Journal of Perinatology*. — 2008. — Vol. 28, Iss. 3. — P. 205–210. — DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211917>.
100. Inhaled Procatamol for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn / A. Taniguchi, M. Hayakawa, M. Matsusawa, S. Hayashi // *Pediatrics International*. — 2018. — Vol. 60, Iss. 11. — P. 1014–1019. — DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13699>.
101. Inspiration Regulates the Rate and Temporal Pattern of Lung Liquid Clearance and Lung Aeration at Birth / M. L. Siew, M. J. Wallace, M. J. Kitchen [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. — Vol. 106, Iss. 6. — P. 1888–1895. — DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91526.2008>.
102. Investigation of the Serum Glucocorticoid Kinase 1 Gene in Patients with Transient Tachypnea of the Newborn / O. Oztekin, M. Akyol, S. Kalay [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2013. — Vol. 26, Iss. 10. — P. 990–994. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.766709>.

103. **Jain, L.** Physiology of Fetal Lung Fluid Clearance and the Effect of Labor / L. Jain, D. C. Eaton // *Seminars in Perinatology*. — 2006. — Vol. 30, Iss. 1. — P. 34–43. — DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.006>.
104. **Joshi, S.** Lung Growth and Development / S. Joshi, S. Kotecha // *Early Human Development*. — 2007. — Vol. 83, Iss. 12. — P. 789–794. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.007>.
105. **Kassab, M.** Diuretics for Dransient Tachypnoea of the Newborn / M. Kassab, W. M. Khriesat, J. Anabrees // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2015. — Iss. 11, Art. No. CD003064. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003064.pub3>.
106. **Królak-Olejnik, B.** Late-Preterm Cesarean Delivery and Chemokines Concentration in the Umbilical Cord Blood of Neonates / B. Królak-Olejnik, I. Olejnik // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2012. — Vol. 25, Iss. 9. — P. 1810–1813. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.664194>.
107. **Kumar, A.** Epidemiology of Respiratory Distress of Newborns / A. Kumar, B. V. Bha // *Indian Journal of Pediatrics*. — 1996. — Vol. 63, Iss. 1. — P. 93–98. — DOI: <http://doi.org/10.1007/BF02823875>.
108. Lactate and Lactate Dehydrogenase in Predicting the Severity of Transient Tachypnea of the Newborn / S. Ozkiraz, Z. Gokmen, S. B. Boke [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2013. — Vol. 26, Iss. 12. — P. 1245–1248. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.776532>.
109. **Lakshminrusimha, S.** Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn / S. Lakshminrusimha, M. Keszler // *NeoReviews*. — 2015. — Vol. 16, Iss. 12. — P. e680–e692. — DOI: <http://doi.org/10.1542/neo.16-12-e680>.
110. Levels of Ischemia-Modified Albumin in Transient Tachypnea of the Newborn / O. Oztekin, S. Kalay, C. Tayman [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2015. — Vol. 30, Iss. 2. — P. 193–198. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381319>.
111. **Lichtenstein, D. A.** A Bedside Ultrasound Sign Ruling Out Pneumothorax in the Critically III : Lung Sliding / D. A. Lichtenstein, Y. Menu // *CHEST*. — 1995. — Vol. 108, Iss. 5. — P. 1345–1348. — DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.108.5.1345>.

112. Lung Ultrasonography for the Diagnosis of Severe Neonatal Pneumonia / J. Liu, F. Liu, Y. Liu // CHEST. — 2014. — Vol. 146, Iss. 2. — P. 383–388. — DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.13-2852>.
113. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn / J. Liu, X. X. Chen, X. W. Li [et al.] // CHEST. — 2016. — Vol. 149, Iss. 5. — P. 1269–1275. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.024>.
114. Lung Ultrasound Completely Replaced Chest X-Ray for Diagnosing Neonatal Lung Diseases: A 3-year Clinical Practice Report from a Neonatal Intensive Care Unit in China / Y. Q. Gao, R. X. Qiu, J. Liu [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2022. — Vol. 35, Iss. 18. — P. 3565–3572. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1830369>.
115. Lung Ultrasound Findings in Meconium Aspiration Syndrome / M. Piastra, N. Yousef, R. Brat [et al.] // Early Human Development. — 2014. — Vol. 90, Suppl 2. — P. S41–S43. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)50011-4](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(14)50011-4).
116. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate / F. Raimondi, J. Rodriguez Fanjul, S. Aversa [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2016. — Vol. 175. — P. 74–78.e1. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.018>.
117. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome : A Meta-analysis / J. Wu, Y. Wang, A. Zhao, Z. Wang // Ultrasound Quarterly. — 2020. — Vol. 36, Iss. 2. — P. 102–110. — DOI: <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000490>.
118. Lung Ultrasound for the Differential Diagnosis of Respiratory Distress in Neonates / I. Corsini, N. Parri, E. Gozzini [et al.] // Neonatology. — 2019. — Vol. 115, Iss. 1. — P. 77–84. — DOI: <https://doi.org/10.1159/000493001>.
119. Lung Ultrasound in Early Diagnosis of Neonatal Transient Tachypnea and Its Differentiation from Other Causes of Neonatal Respiratory Distress / M. Ibrahim, A. Omran, N. B. AbdAllah [et al.] // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. — 2018. — Vol. 11, Iss. 3. — P. 281–287. — DOI: <https://doi.org/10.3233/NPM-181796>.
120. Lung Ultrasound to Monitor Extremely Preterm Infants and Predict Bronchopulmonary Dysplasia. A Multicenter Longitudinal Cohort Study / B. Loi, G. Vigo, E. Baraldi [et al.] // American Journal of Res-

- piratory and Critical Care Medicine. — 2021. — Vol. 203, Iss. 11. — P. 1398–1409. — DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3131OC>.
121. **Ma, H. R.** Accuracy and Reliability of Lung Ultrasound to Diagnose Transient Tachypnoea of the Newborn: Evidence from a Meta-analysis and Systematic Review / H. R. Ma, J. Liu, W. K. Yan // *American Journal of Perinatology*. — 2022. — Vol. 39, Iss. 9. — P. 973–979. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721134>.
122. **Mahoney, A. D.** Respiratory Disorders in Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants / A. D. Mahoney, L. Jain // *Clinics in Perinatology*. — 2013. — Vol. 40, Iss. 4. — P. 665–678. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.004>.
123. Management of Infants of Diabetic Mothers / L. Cordero, S. H. Treuer, M. B. Landon, S. G. Gabbe // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. — 1998. — Vol. 152, Iss. 3. — P. 249–254. — DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.3.249>.
124. **Mandell, E.** Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn / E. Mandell, J. P. Kinsella, S. H. Abman // *Pediatric Pulmonology*. — 2021. — Vol. 56, Iss. 3. — P. 661–669. — DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.25073>.
125. *Manual of Neonatal Respiratory Care* / Ed. by S. M. Donn, M. C. Mammel, A. H. L. C. van Kaam. — 5th Ed. — Cham : Springer, 2022. — XXXIV, 936 p. — ISBN 978-3-030-93996-0 (Softcover). — ISBN 978-3-030-93997-7 (eBook). — DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-93997-7>.
126. **Matalon, S.** Role of Epithelial Sodium Channels in the Regulation of Lung Fluid Homeostasis / S. Matalon, R. Bartoszewski, J. F. Collawn // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. — 2015. — Vol. 309, Iss. 11. — P. L1229–L1238. — DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00319.2015>.
127. Maternal and Fetal PROGINS Progesterone Receptor Polymorphism Reduces the Risk for Transient Tachypnea of the Newborn / M. Alter, T. Pfab, F. Guthmann [et al.] // *Clinical Laboratory*. — 2010. — Vol. 56, Iss. 11–12. — P. 559–567. — URL: <https://clck.ru/35mCXi> (date of access: 18.10.2023).
128. Maternal and Neonatal Vitamin D Deficiency and Transient Tachypnea of the Newborn in Full Term Neonates / A. Omran, H. Moussa, M. O. Abdalla, O. Zekry // *Journal of Perinatal Medicine*. —

2018. — Vol. 46, Iss. 9. — P. 1057–1060. — DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0280>.
129. Maternal Obesity Mediated Predisposition to Respiratory Complications at Birth and in Later Life: Understanding the Implications of the Obesogenic Intrauterine Environment / E. V. McGillick, M. C. Lock, S. Orgeig, J. L. Morrison // *Paediatric Respiratory Reviews*. — 2017. — Vol. 21. — P. 11–18. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.10.003>.
130. Maternal Obesity-Associated Neonatal Morbidities in Early Newborn Period / A. Kureshi, R. Khalak, J. Gifford, U. Munshi // *Frontiers in Pediatrics*. — 2022. — Vol. 10. — P. 867171. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.867171>.
131. Maternal Pregnancy-Induced Hypertension Increases the Subsequent Risk of Transient Tachypnea of the Newborn: A Nationwide Population-based Cohort Study / W.-S. Chang, L.-T. Lin, L.-C. Hsu [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 57, Iss. 4. — P. 546–550. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.013>.
132. Mechanical Stretch Induces Lung α -Epithelial Na⁺ Channel Expression / S. B. Mustafa, J. Isaac, S. R. Seidne [et al.] // *Experimental Lung Research*. — 2014. — Vol. 40, Iss. 8. — P. 380–391. — DOI: <https://doi.org/10.3109/01902148.2014.934410>.
133. **Narayan, S.** Structural Cardiac Lesions in Transient Tachypnea of the Newborn / S. Narayan, R. Ananthkrishnan, G. Kaur // *Medical Journal Armed Forces India*. — 2016. — Vol. 72, Iss. 4. — P. 320–324. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.09.004>.
134. Nasal Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Preterm Infants \leq 32 Weeks: A Retrospective Cohort Study / Z. H. Rong, W. B. Li, W. Liu [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. — 2016. — Vol. 52, Iss. 5. — P. 493–498. — DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.13175>.
135. Nasal Bilevel vs. Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants / C. Migliori, M. Motta, A. Angeli, G. Chirico // *Pediatric Pulmonology*. — 2005. — Vol. 40, Iss. 5. — P. 426–430. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.20276>.
136. Nasal Continuous Positive Airway Pressure Versus Noninvasive NAVA in Preterm Neonates with Apnea of Prematurity: A Pilot Study with

- a Novel Approach / K. Firestone, B. A. Horany, L. de Leon-Belden, H. Stein // *Journal of Perinatology*. — 2020. — Vol. 40, Iss. 8. — P. 1211–1215. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0661-x>.
137. Nasal High Frequency Percussive Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Transient Tachypnea of the Newborn: A Pilot Randomized Controlled Trial (NCT00556738) / E. Dumas De La Roque, C. Bertrand, O. Tandonnet [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2011. — Vol. 46, Iss. 3. — P. 218–223. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.21354>.
138. Nasal High-Frequency Oscillation Ventilation in Neonates: A Survey in Five European Countries / H. S. Fischer, K. Bohlin, C. Bühner [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. — 2015. — Vol. 174, Iss. 4. — P. 465–471. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2419-y>.
139. Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation and CO₂ Removal: A Randomized Controlled Crossover Trial / R. Bottino, F. Pontiggia, C. Ricci [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2018. — Vol. 53, Iss. 9. — P. 1245–1251. — DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24120>.
140. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Transient Tachypnea of Newborn: A Randomized, Prospective Study / G. Demirel, N. Uras, I. H. Celik [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2013. — Vol. 26, Iss. 11. — P. 1099–1102. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.766707>.
141. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates After Extubation / B. Lemyre, P. G. Davis, A. G. De Paoli, H. Kirpalani // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2017. — Iss. 2, Art. No. CD003212. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>.
142. Near-Infrared Spectroscopy Monitoring During Immediate Transition After Birth: Time to Obtain Cerebral Tissue Oxygenation / E. Ziehenberger, B. Urlsberger, C. Binder-Heschl [et al.] // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. — 2018. — Vol. 32, Iss. 3. — P. 465–469. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0052-9>.
143. Neonatal Extravasation Injury: Prevention and Management in Australia and New Zealand — A Survey of Current Practice / M. Restieaux, A. Maw, R. Broadbent [et al.] // *BMC Pediatrics*. — 2013. — Vol. 13, Iss. 1. — DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-34>.

144. Neonatal Health of Infants Born to Mothers with Asthma / P. Mendola, T. I. Männistö, K. Leishear [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2014. — Vol. 133, Iss. 1. — P. 85–90. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.012>.
145. Neonatal Lung Diseases: Lung Ultrasound or Chest X-Ray / J. Liu, J. Lovrenski, A. Ye Hlaing, D. Kurepa // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2021. — Vol. 34, Iss. 7. — P. 1177–1182. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1623198>.
146. Neonatal Pneumothorax: A Descriptive Regional Danish Study / L. Vibede, E. Vibede, M. Bendtsen [et al.] // *Neonatology*. — 2017. — Vol. 111, Iss. 4. — P. 303–308. — DOI: <https://doi.org/10.1159/000453029>.
147. New Parameters on Prediction of Severity of Transient Tachypnea of the Newborn / Y. Çelik, D. Kahvecioğlu, İ. Ece [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. — 2022. — Vol. 52, Iss. 4. — P. 1006–1012. — DOI: <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5402>.
148. Non-Invasive High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants: A Randomised Controlled Cross-over Trial / D. Klotz, H. Schneider, S. Schumann [et al.] // *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. — 2018. — Vol. 103, Iss. 4. — P. F1–F5. — DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313190>.
149. Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial / A. Malakian, S. Bashirnezhadkhabaz, M. R. Aramesh, M. Dehdashtian // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2020. — Vol. 33, Iss. 15. — P. 2601–2607. — DOI <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555810>.
150. Noninvasive Optical Quantification of Cerebral Venous Oxygen Saturation in Humans / J. M. Lynch, E. M. Buckley, P. J. Schwab [et al.] // *Academic Radiology*. — 2014. — Vol. 21, Iss. 2. — P. 162–167. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2013.10.013>.
151. Non-invasive Respiratory Support for the Management of Transient Tachypnea of the Newborn / L. Moresco, O. Romantsik, M. G. Calevo, M. Bruschetti // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2020. — Iss. 4, Art. No. CD013231. — DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013231.pub2>.

152. Novel Predictor Markers for Early Differentiation Between Transient Tachypnea of Newborn and Respiratory Distress Syndrome in Neonates / M. S. Elfarargy, G. M. Al-Ashmawy, S. Abu-Risha, H. Khat-tab // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. — 2021. — Vol. 35. — P. 20587384211000554. — DOI: <https://doi.org/10.1177/20587384211000554>.
153. Nutritional Management of the Critically ill Neonate / S. J. Moltu, J. Bronsky, N. Embleton [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2021. — Vol. 73, Iss. 2. — P. 274–289. — DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003076>.
154. **Olver, R. E.** Ion Fluxes Across the Pulmonary Epithelium and the Secretion of Lung Liquid in the Foetal Lamb / R. E. Olver, L. B. Strang // Journal of Physiology. — 1974. — Vol. 241, Iss. 2. — P. 327–357. — DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010659>.
155. Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development / T. N. Raju, R. D. Higgins, A. R. Stark, K. J. Leveno // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118, Iss. 3. — P. 1207–1214. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0018>.
156. **Osman, A. M.** Early Rescue Neopuff for Infants with Transient Tachypnea of Newborn: A Randomized Controlled Trial / A. M. Osman, R. A. El-Farrash, E. H. Mohammed // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2019. — Vol. 32, Iss. 4. — P. 597–603. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387531>.
157. Outcomes of Delaying Parenteral Nutrition for 1 Week vs Initiation Within 24 Hours Among Undernourished Children in Pediatric Intensive Care: A Subanalysis of the PEPaNIC Randomized Clinical Trial / E. van Puffelen, J. M. Hulst, I. Vanhorebeek [et al.] // JAMA Network Open. — 2018. — Vol. 1, Iss. 5. — P. e182668. — DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.2668>.
158. **Peng, C.** Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) in Neonates / C. Peng, X. Hou // Neuroscience Research. — 2021. — Vol. 170. — P. 18–23. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.11.003>.
159. Pneumothorax in the Newborn: Clinical Presentation, Risk Factors and Outcomes / H. Aly, A. Massaro, C. Acun, M. Ozen // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2014. — Vol. 27, Iss. 4. — P. 402–406. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.818114>.

160. Primary Ciliary Dyskinesia and Neonatal Respiratory Distress / T. Mallowney, D. Manson, R. Kim [et al.] // *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 134, Iss. 6. — P. 1160–1166. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0808>.
161. Prognostic Factors for Treatment Outcomes in Transient Tachypnea of the Newborn / S.-Y. Bak, Y.-H. Shin, J.-H. Jeon [et al.] // *Pediatrics International*. — 2012. — Vol. 54, Iss. 6. — P. 875–880. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03693.x>.
162. Prospective Investigation of Serial Ultrasound for Transient Tachypnea of the Newborn / C.-S. Li, S.-M. Chu, R. Lien [et al.] // *Pediatrics and Neonatology*. — 2021. — Vol. 62, Iss. 1. — P. 64–69. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.09.002>.
163. Protocol for a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial of the Inhaled β_2 -Adrenergic Receptor Agonist Salbutamol for Transient Tachypnea of the Newborn (the REFSAL Trial) / D. Madajczak, T. Daboval, R. Lauterbach [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. — 2023. — Vol. 10. — P. 1060843. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1060843>.
164. Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn / Z. Alhassen, P. Vali, L. Guglani [et al.] // *Journal of Perinatology*. — 2021. — Vol. 41, Iss. 1. — P. 6–16. — DOI: <http://doi.org/10.1038/s41372-020-0757-3>.
165. Reference Ranges for Regional Cerebral Tissue Oxygen Saturation and Fractional Oxygen Extraction in Neonates during Immediate Transition after Birth / G. Pichler, C. Binder, A. Avian [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2013. — Vol. 163, Iss. 6. — P. 1558–1563. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.007>.
166. Relationship Between the Cortisol Levels in Umbilical Cord Blood and Neonatal RDS/TTN in Twin Pregnancies / H. Tsuda, T. Kotani, S. Sumigama [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2016. — Vol. 29, Iss. 13. — P. 2151–2156. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1077510>.
167. Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Transient Tachypnea of the Newborn in Late-Preterm, Early-Term, and Term Infants / S. M. Kayıran, S. Erçin, P. Kayıran [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2019. — Vol. 32, Iss. 8. — P. 1342–1346. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1405386>.

168. Reliability of Conventional and New Pulse Oximetry in Neonatal Patients / W. W. Hay Jr, D. J. Rodden, S. M. Collins [et al.] // *Journal of Perinatology*. — 2002. — Vol. 22, Iss. 5. — P. 360–366. — DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210740>.
169. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births / Consortium on Safe Labor ; J. U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.] // *JAMA*. — 2010. — Vol. 304, Iss.4. — P. 419–425. — DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1015>.
170. Risk Assessment for Neonatal RDS/TTN Using Gestational Age and the Amniotic Lamellar Body Count in Twin Pregnancies / H. Tsuda, A. Hirakawa, T. Kotani [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — Vol. 2015, Iss. 451, Pt. B. — P. 301–304. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.013>.
171. Risk Factors for the Development of Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnoea in Newborn Infants. Italian Group of Neonatal Pneumology / C. Dani, M. F. Reali, G. Bertini [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 1999. — Vol. 14, Iss. 1. — P. 155–159. — DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a26.x>.
172. **Rocha, G. M.** Persistent Grunting Respirations After Birth / G. M. Rocha, F. S. Flor-De-Lima, H. A. Guimaraes // *Minerva Pediatrica*. — 2018. — Vol. 70, Iss. 3. — P. 217–224. — DOI: <http://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04490-X>.
173. Role of Digoxin-Like Immunoreactive Substance in the Pathogenesis of Transient Tachypnea of Newborn / M. Yalaz, E. Levent, M. Olukman [et al.] // *BioMed Research International*. — 2013. — Vol. 2013, Art. ID 704763. — DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/704763>.
174. **Ross, N.** History of Respiratory Problems in Prior Infant and Respiratory Morbidity in Subsequent Pregnancy / N. Ross, S. C. Suresh, A. Dude // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. — 2022. — Vol. 4, Iss. 2. — P. 100544. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100544>.
175. **Saccone, G.** Antenatal Corticosteroids for Maturity of Term or Near Term Fetuses: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / G. Saccone, V. Berghella // *The BMJ*. — 2016. — Vol. 355. — P. i5044. — DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5044>.
176. **Sardar, S.** A Randomized Controlled Trial of Restricted Versus Standard Fluid Management in Late Preterm and Term Infants with Tran-

- sient Tachypnea of the Newborn / S. Sardar, S. Pal, R. A. Mishra // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. — 2020. — Vol. 13, Iss. 4. — P. 477–487. — DOI: <https://doi.org/10.3233/NPM-190400>.
177. **Saunders, R. A.** Pulmonary Pressure/Volume Relationships During the Last Phase of Delivery and the First Postnatal Breaths in Human Subjects / R. A. Saunders, A. D. Milner // *Journal of Pediatrics*. — 1978. — Vol. 93, Iss. 4. — P. 667–673. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80914-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80914-7).
178. **Shah, N. A.** Intracranial Hemorrhage in the Neonate / N. A. Shah, C. J. Wusthoff // *Neonatal Network*. — 2016. — Vol. 35, Iss. 2. — P. 67–71. — DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.2.67>.
179. **Sharma, D.** Role of Chest Ultrasound in Neonatal Lung Disease: A Review of Current Evidences / D. Sharma, N. Farahbakhsh // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2019. — Vol. 32, Iss. 2. — P. 310–316. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1376317>.
180. **Silverman, W. A.** A Controlled Clinical Trial of Effects of Water Mist on Obstructive Respiratory Signs, Death Rate and Necropsy Findings Among Premature Infants / W. A. Silverman, D. H. Andersen // *Pediatrics*. — 1956. — Vol. 17, Iss. 1. — P. 1–10. — URL: <https://kurl.ru/wbLQz> (date of access: 15.10.2023).
181. Simple Hematological Markers in Predicting the Severity of Transient Tachypnea of Newborn: New Wine in Old Bottles / F. Bolat, N. Y. Haspolat, G. Bolat, M. Şahin // *Journal of Tropical Pediatrics*. — 2021. — Vol. 67, Iss. 6. — P. fma100. — DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fma100>.
182. Skin-to-Skin Contact and the Incidence of Transient Tachypnea of the Newborn / H. Mihalik, H. Young Smith, C. Mullen [et al.] // *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. — 2021. — Vol. 50, Iss. 6. — P. 724–731. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2021.09.001>.
183. **Spong, C. Y.** Defining “Term” Pregnancy : Recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup / C. Y. Spong // *Journal of the American Medical Association*. — 2013. — Vol. 309, Iss. 23. — P. 2445–2446. — DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6235>.
184. **Stewart, D. L.** Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants / D. L. Stewart, W. D. Barfield ; Committee

- on Fetus and Newborn // *Pediatrics*. — 2019. — Vol. 144, Iss. 5. — P. e20192760. — DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2760>.
185. Strategies for Managing Transient Tachypnoea of the Newborn — A Systematic Review / A. Buchiboyina, B. Jasani, M. Deshmukh, S. Patole // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2017. — Vol. 30, Iss. 13. — P. 1524–1532. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1193143>.
186. Surfactant Deficiency in Transient Tachypnea of the Newborn / L. U. Machado, H. H. Fiori, M. Baldisserotto [et al.] // *Journal of Pediatrics*. — 2011. — Vol. 159, Iss. 5. — P. 750–754. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.023>.
187. The Association Between Cord Hormones and Transient Tachypnea of Newborn in Late Preterm and Term Neonates Who Were Delivered by Cesarean Section / B. Atasay, H. Ergun, E. Okulu [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2013. — Vol. 26, Iss. 9. — P. 877–880. — DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.765846>.
188. The Effect of Inhaled Salbutamol on the Outcomes of Transient Tachypnea of the Newborn / A. Malakian, M. Dehdashtian, M. R. Aramesh [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. — 2018. — Vol. 81, Iss. 11. — P. 990–997. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.01.015>.
189. The Effects of Inhaled Albuterol in Transient Tachypnea of the Newborn / M.-J. Kim, J.-H. Yoo, J.-A Jung, S.-Y. Byun // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. — 2014. — Vol. 6, Iss. 2. — P. 126–130. — DOI: <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.2.126>.
190. The Effects of Inhaled β -Adrenergic Agonists in Transient Tachypnea of the Newborn / E. Keleş, A. Gebeşçe, M. Demirdöven [et al.] // *Global Pediatric Health*. — 2016. — Vol. 3. — DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794X16645258>.
191. The Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage Based on Retrospective Analysis of 35939 Full-Term Newborns — Report of Two Cases and Review of Literature / D. Szpecht, D. Frydryszak, N. Mischczyk [et al.] // *Child's Nervous System*. — 2016. — Vol. 32, Iss. 12. — P. 2447–2451. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3164-5>.
192. The Role of Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting the Severity of Transient Tachypnea of the Newborn /

- O. Aydemir, C. Aydemir, Y. U. Sarikabadayi [et al.] // *Early Human Development*. — 2012. — Vol. 88, Iss. 5. — P. 315–319. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.026>.
193. The Utility of Amniotic Fluid pH and Electrolytes for Prediction of Neonatal Respiratory Disorders / S. Yılmaz Semerci, B. Yücel, I. M. Erbas [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2020. — Vol. 33, Iss. 2. — P. 253–257. — DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488961>.
194. The Value of Lung Ultrasound Score in Neonatology / H. Zong, Z. Huang, J. Zhao [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. — 2022. — Vol. 10. — P. 791664. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.791664>.
195. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis / J. L. Wynn, H. R. Wong, T. P. Shanley [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. — 2014. — Vol. 15, Iss. 6. — P. 523–528. — DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.000000000000157>.
196. Transient Tachypnea of the Newborn (TTN): A Role for Polymorphisms of Surfactant Protein B (SP-B) Encoding Gene? / E. Tutdibi, B. Hospes, E. Landmann [et al.] // *Klinische Pädiatrie*. — 2003. — Vol. 215, Iss. 5. — P. 248–252. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-42670>.
197. Transient Tachypnea of the Newborn (TTN): A Role for Polymorphisms in the β -Adrenergic Receptor (ADRB) Encoding Genes? / E. Aslan, E. Tutdibi, S. Martens [et al.] // *Acta Paediatrica*. — 2008. — Vol. 97, Iss. 10. — P. 1346–1350. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00888.x>.
198. Transient Tachypnea of the Newborn Is Associated with an Increased Risk of Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis / S. Heinonen, L. Süvari, M. Gissle [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2019. — Vol. 38, Iss. 4. — P. 419–421. — DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002057>.
199. Transient Tachypnea of the Newborn May Be an Early Clinical Manifestation of Wheezing Symptoms / J. J. Liem, S. I. Huq, O. Ekuma [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2007. — Vol. 151, Iss. 1. — P. 29–33. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.021>.
200. Transient Tachypnea of the Newborn: Are there Bedside Clues for Predicting the Need of Ventilation Support? / D. Kahvecioğlu, U. Çakır, D. Yıldız [et al.] // *The Turkish Journal of Pediatrics*. — 2016. — Vol. 58, No. 4. — P. 400–405. — DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2016.04.009>.

201. Transient Tachypnea of the Newborn: Predictive Factor for Prolonged Tachypnea / B. Kasap, N. Duman, E. Özer [et al.] // *Pediatrics International*. — 2008. — Vol. 50, Iss. 1. — P. 81–84. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02535.x>.
202. Treating Extravasation Injuries in Infants and Young Children: A Scoping Review and Survey of UK NHS Practice / M. Corbett, D. Marshall, M. Harden [et al.] // *BMC Pediatrics*. — 2019. — Vol. 19, Art. No. 6. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1387-1>.
203. Ultrasound in the Diagnosis and Management of Pleural Effusions / N. J. Soni, R. Franco, M. I. Velez [et al.] // *Journal of Hospital Medicine*. — 2015. — Vol. 10, Iss. 12. — P. 811–816. — DOI: <https://doi.org/10.1002/jhm.2434>.
204. **Umran, R. M. R.** Association Between Low Cord Serum Cortisol Level and Transient Tachypnea of the Newborn in Late Preterm and Term Neonates Delivered by Elective Cesarean Section / R. M. R. Umran, R. M. Khalil // *American Journal of Perinatology*. — 2022. — Vol. 39, Iss. 11. — P. 1254–1260. — DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722603>.
205. Using Lactate Dehydrogenase to Predict the Severity of Respiratory Distress in Term Newborn Infants with no Perinatal Asphyxia / M. Lee, N. Lee, M. H. Bae [et al.] // *The Turkish Journal of Pediatrics*. — 2021. — Vol. 63, Iss. 3. — P. 393–403. — DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.03.006>.
206. Volume-Targeted Versus Pressure-Limited Ventilation in Neonates / C. Klingenberg, K. I. Wheeler, N. McCallion [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2017. — Iss. 10, Art. No. CD003666. — DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>.
207. **Wang, Y.** Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound for Transient Tachypnea: A Meta-analysis / Y. Wang, N. Li, Y. Qu // *Jornal de Pediatria*. — 2022. — Vol. 98, Iss. 4. — P. 329–337. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.10.003>.
208. **Wittekindt, O. H.** Aquaporins in the Lung / O. H. Wittekindt, P. Dietl // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. — 2019. — Vol. 471, Iss. 4. — P. 519–532. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2232-y>.
209. **Wood, D. W.** A Clinical Scoring System for the Diagnosis of Respiratory Failure : Preliminary Report on Childhood Status Asthmaticus / D. W. Wood, J. J. Downes, H. I. Lecks // *American Journal of Di-*

- seases of Children. — 1972. — Vol. 123, Iss. 3. — P. 227–228. — DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110090097011>.
210. **Yuningsih, R.** The Related Factors of Phlebitis Among Low Birth Weight Infants in Perinatology Ward / R. Yuningsih, Y. Rustina, D. Efendi // *Pediatric Reports*. — 2020. — Vol. 12. — P. 12–15. — DOI: <https://doi.org/10.4081/pr.2020.8691>.
211. **Yurdakök, M.** Transient Tachypnea of the Newborn: What is New? / M. Yurdakök // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2010. — Vol. 23, Iss. Suppl. 3. — P. 24–26. — DOI: <http://doi.org/10.3109/14767058.2010.507971>.

Приложение.

Практические рекомендации по тактике ведения новорожденных пациентов с транзиторным тахипноэ

Практические рекомендации основаны на приведенной в монографии доказательной базе и затрагивают вопросы факторов риска развития ТТН (пренатальных интранатальных и постнатальных), терапевтической тактики в родовом зале, палате интенсивной терапии (ПИТ) или ОРИТН, а также выписки из стационара. Предложенные материалы адресованы неонатологам, анестезиологам-реаниматологам, другим медицинским работникам, оказывающим помощь новорожденному в родовом зале и за его пределами, а также участковым и стационарным педиатрам.

Факторы развития ТТН

Заболевания матери:

- 1) сахарный диабет;
- 2) артериальная гипертензия;
- 3) ожирение;

- 4) бронхиальная астма, особенно неконтролируемая терапией;
- 5) тяжелая форма внутрипеченочного холестаза;
- 6) гиповитаминоз витамина D;
- 7) перенесенная инфекция COVID-19.

Заболевание братьев и сестер:

- 1) респираторная патология при рождении;
- 2) бронхиальная астма.

Анамнез беременности:

- 1) повторная беременность;
- 2) многоплодная беременность.

Анамнез родов:

- 1) кесарево сечение, особенно до начала родовой деятельности;
- 2) нейроаксиальная анестезия.

Характеристики ребенка:

- 1) мужской пол;
- 2) поздний недоношенный (34⁰–36⁶ неделя);
- 3) ранний доношенный (37⁰–38⁶ неделя);
- 4) низкая оценка по шкале Апгар.

Рекомендации по технике проведения СРАР-терапии в родовом зале новорожденным старше 35⁰ недель гестации с клинической картиной ДН

Врачебный контингент использования протокола:

- 1) неонатолог;
- 2) анестезиолог-реаниматолог;
- 3) акушер-гинеколог;
- 4) педиатр.

Противопоказания:

- 1) тяжелая асфиксия при рождении;
- 2) грубые неврологические нарушения, судороги;

- 3) необходимость продленной ИВЛ;
- 4) ВПР, связанные с нарушением витальных функций;
- 5) другие состояния, требующие, по мнению врача, иной терапии.

Необходимое оборудование:

- 1) пульсоксиметр;
- 2) респираторное оборудование:
 - источник сжатого воздуха и кислорода;
 - аппарат для проведения СРАР (NeoPuff, «Поток»);
 - Т-образный дыхательный контур;
 - лицевая маска 1 размера;
 - ЭТТ — ID 2,5;
 - электроаспиратор;
- 3) санационный катетер СН/FR № 8;
- 4) желудочный зонд СН/FR № 8;
- 5) термодатчик.

Параметры СРАР:

- 1) стартовые параметры:
 - MAP — 8 смH₂O;
 - FiO₂ — 0,21;
- 2) далее возможна корректировка FiO₂ для поддержания целевой сатурации выше 91 %.

Начало процедуры СРАР-терапии. При наличии показаний врач начинает проведение масочной СРАР-терапии с переходом на МпСРАР (ЭТТ вводится в носовой проход на глубину, равную середине расстояния между мочкой уха и крылом носа, ЭТТ фиксируется лейкопластырем к коже между верхней губой и носом). Начинается проведение мониторинга SpO₂ на правой руке. В желудок вводится орогастральный зонд.

На 20 мин. проведения МпСРАР. Ребенок оценивается по шкале Даунса:

- 1) если <3 баллов — ЭТТ извлекается из носа, ребенок отлучается от респираторной поддержки, и в течение 5 мин. исследователь проводит наблюдение за ребенком:
 - если в течение 5 мин. без респираторной поддержки ДН <3 баллов, не нарушено состояние по другим органам и системам — ребенок переводится в НО для наблюдения;

- симптомы ДН выросли до оценки по шкале Даунса ≥ 3 баллов — врач возобновляет проведение МпСРАР по описанной выше технологии;
- 2) дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне (3–5 баллов по шкале Даунса) — МпСРАР проводится дальше, методика не меняется;
- 3) ДН с 3–4 баллов выросла до 5 баллов и более — ребенок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ);
- 4) изначально было 6 баллов и сохраняется тот же уровень или более — ребенок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ).

На 40 мин. проведения МпСРАР. Проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 мин.

На 60 мин. проведения МпСРАР:

- 1) проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 и 40 мин.;
- 2) если дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне или выросли, ребенок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (СРАР или ИВЛ).

Критерии перевода на ИВЛ:

- 1) изначальная оценка ДН > 6 баллов по шкале Даунса;
- 2) нарастание ДН с 3–5 до ≥ 6 баллов на фоне СРАР-терапии;
- 3) угнетение сознания;
- 4) судорожный синдром;
- 5) апноэ без эффекта на тактильную стимуляцию;
- 6) любые другие условия, которые, по мнению врача, являются причиной перевода ребенка на ИВЛ.

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

Рекомендации по дифференциальной диагностике причин ДН у поздних недоношенных и доношенных новорожденных

Физикальный осмотр. Осмотр всего тела ребенка выполняется при максимальной освещенности в помещении.

Оценка дыхательных нарушений. По шкалам Даунса и Сильвермана.

Мониторинг витальных функций:

- 1) ЧСС;
- 2) ЧД;
- 3) SpO₂;
- 4) АД;
- 5) температура тела;
- 6) темп диуреза;
- 7) объем кормления.

Лабораторные исследования:

- 1) ОАК — через 6–12 ч. после рождения;
- 2) СРБ — через 6–12 ч. после рождения;
- 3) ПКТ — через 48–72 ч. после рождения;
- 4) КОС — при развитии ДН и в динамике;
- 5) уровень гликемии;
- 6) электролиты сыворотки;
- 7) бактериальный посев крови — предпочтительно проводить до начала АБТ или в максимально короткие сроки после ее начала;
- 8) бактериальный посев отделяемого при наличии местных очагов (конъюнктивита, омфалита, содержимого эндотрахеальной трубки и пр.) — до начала АБТ или в кратчайшие сроки после старта введения антибактериальных препаратов;
- 9) люмбальная пункция (определение цитоза, бактериологический посев, ПЦР) — при подозрении на нейроинфекцию;
- 10) ПЦР буккального соскоба и мочи — при подозрении на внутриутробную инфекцию и назначении АБТ;
- 11) ПЦР крови — при подозрении на герпетическую инфекцию (в течение первых суток жизни).

Инструментальные исследования:

- 1) рентгенологическое исследование грудной клетки и брюшной полости в прямой проекции (при подозрении на пневмоторакс дополнительно выполняется исследование в боковой проекции). При ТТН могут быть выявлены:
 - гиперинфляция легких с уплощением диафрагмы;
 - выпот в междолевых щелях;
 - усиление сосудистого рисунка от корня легких в виде паттерна «солнечные лучи»;
- 2) УЗИ легких. При ТТН имеет следующие признаки:
 - утолщение или нечеткость плевральной линии;
 - частичное или полное исчезновение А-линий;
 - появление 3 и более В-линий;
 - двойная точка легкого;
- 3) УЗИ брюшной полости;
- 4) НСГ;
- 5) ЭХО-КГ;
- 6) КТ легких при необходимости.

Стратегия неинвазивной респираторной терапии в ПИТ или ОРИТН у поздних недоношенных и доношенных новорожденных с ДН

Показания. ДН с оценкой по шкале Даунса ≥ 3 баллов.

Метод терапии выбора в ОРИТН. Назальный СРАР (НСРАР) с генераторами переменного потока — аппаратами Infant Flow, Medin, SLE1000.

Стартовые параметры. При возможности НСРАР — в двухуровневом режиме BiPhasic (BiРАР). Параметры на примере аппарата Infant Flow:

- 1) FiO_2 , необходимая для поддержания SpO_2 , — 91–95 %;
- 2) базовый поток — 6–10 л/мин.;
- 3) верхний поток — 5 л/мин. (всегда);
- 4) регулировка базового потока для достижения следующих параметров:
 - MAP — 6–8 смH₂O;

- PIP — выше PEEP на 3–5 смН₂О;
 - Tins — 1,0 с;
 - Rate — 30 в мин.;
- 5) перепад давления на ViPhasic в строго ограниченных пределах — 3–5 смН₂О;
 - 6) MAP для НСРАР и ViPhasic — не ниже 3 смН₂О (неэффективно) и не более 8 смН₂О (риск баротравмы).

Уход за пациентами на СРАР:

- 1) необходимо использовать лицевые интерфейсы (канюли или маски) соответствующего размера для предотвращения потери положительного давления;
- 2) шапочка должна закрывать лоб, уши и затылок;
- 3) ленточки, фиксирующие лицевые интерфейсы, должны крепиться на шапочке сзади по направлению к лицу, чтобы было удобнее контролировать силу натяжения;
- 4) носовые канюли должны плотно входить в носовые отверстия и держаться без всякой поддержки, не должны давить на носовую перегородку ребенка;
- 5) в процессе лечения иногда приходится переходить на назальные канюли (маски) большего размера в связи с увеличением диаметра наружных носовых ходов, ростом пациента и невозможностью поддерживать в контуре устойчивое давление;
- 6) стоит воздержаться от санирования носовых ходов из-за возможной травматизации слизистой и быстрого развития отека носовых ходов;
- 7) если в носовых ходах имеется отделяемое, то рекомендуется закапать по 0,2–0,5 мл физиологического раствора (NaCl 0,9 %) в каждый носовой ход с одновременной санацией ротоглотки;
- 8) для проверки проходимости носовых ходов следует закапать по 1–2 капли раствора NaCl 0,9 % в каждый носовой ход — при нормальной проходимости раствор уходит в носоглотку без препятствий;
- 9) температура увлажнителя устанавливается на уровне 34 °С;
- 10) пространство за ушами следует ежедневно осматривать и протирать влажной салфеткой;
- 11) пространство около носовых отверстий должно быть сухим во избежание воспаления;

- 12) камера увлажнителя, контур, носовые канюли и шапочка должны меняться еженедельно;
- 13) осмотр носа без снятия лицевого интерфейса (маски или канюлей) — каждые 60 мин.;
- 14) осмотр носа с кратковременным снятием лицевого интерфейса (маски или канюлей) и его смена — каждые 3 ч.;
- 15) при проявлении признаков повреждения носа:
 - о травме сообщается врачу;
 - проводится легкий массаж вокруг поврежденного участка каждые 3 ч.;
 - нанесение гидрогелевой повязки — патча (при наличии); смена патча — 1 раз в сутки или чаще при необходимости; размер патча — 3,0–4,0×0,5 см (рис. П.1);

а



б



Рис. П.1. Применение гидрогелевых повязок при использовании назальных канюль (*а*) и маски (*б*)

- 16) при отсутствии патчей на поврежденный участок наносится мазь декспантенол («Бепантен») — каждые 3 ч. (при наличии воспалительных изменений — декспантенол с хлоргексидином (5% крем «Бепантен Плюс»));
- 17) при повреждении носовых ходов мероприятия назначает врач;
- 18) для новорожденных детей менее 30 недель гестации в целях профилактики травмы носа при переводе на СРАР в первые 3 дня использовать патчи;
- 19) при наличии повреждений использовать патчи всем новорожденным, находящимся на СРАР.

Критерии перевода на ИВЛ:

- 1) нарастание ДН с 3–5 до ≥ 6 баллов на фоне СРАР-терапии;
- 2) угнетение сознания;
- 3) судорожный синдром;
- 4) апноэ без эффекта на тактильную стимуляцию;
- 5) любые другие условия, которые, по мнению врача, являются причиной перевода ребенка на ИВЛ.

Альтернативные методы респираторной терапии:

- 1) NIPPV аппаратами с наличием такого режима;
- 2) NHFV аппаратами с наличием такого режима;
- 3) HFNC;
- 4) LFNC.

Стратегия искусственной вентиляции легких поздних недоношенных и доношенных новорожденных с ДН

Рекомендуемый режим традиционной ИВЛ. Пациент-триггерная вентиляция с контролем по давлению. При возможности аппарата — подключение функции VTV.

Стартовые параметры для традиционной ИВЛ:

- 1) PIP устанавливается таким образом, чтобы Vt был в пределах 4–6 мл/кг у недоношенных и 6–8 мл/кг у доношенных детей.

- При наличии следует включить опцию гарантированного объема;
- 2) РЕЕР — 5 смН₂О;
 - 3) Tins устанавливается под контролем кривой скорости потока: фаза выдоха должна начинаться сразу после полного завершения фазы вдоха;
 - 4) Rate — 40–60 в мин., далее снижение до 20–30 в мин.;
 - 5) FiO₂ устанавливается таким образом, чтобы уровень сатурации был в пределах 91–95 %.

Стартовые параметры для ВЧИВЛ:

- 1) MAP на 2–4 смН₂О выше, чем требовалось на традиционной ИВЛ;
- 2) частота (Fr) — в зависимости от веса ребенка:
 - <1 000 г — 15 Гц;
 - 1 000–2 500 г — 11–14 Гц;
 - >2 500 г — 10 Гц;
- 3) амплитуда (ΔP) — в зависимости от массы тела (*m*) ребенка:
 - более 1 000 г — ΔP = 4*m* + 25;
 - менее 1 000 г — ΔP = 4*m* + 20;
- 4) Tins — 33 % (I : E = 33 : 66³);
- 5) FiO₂ — на уровне подобранной при проведении традиционной ИВЛ;
- 6) при наличии следует включить опцию гарантированного объема;
- 7) непосредственно после начала ВЧИВЛ произвести коррекцию ΔP и Fr, добиваясь уровня Vt = 1,8–2,2 мл/кг;
- 8) увеличение Vt достигается повышением ΔP и снижением Fr (снижение Fr ниже 10 при первичном подборе параметров нежелательно).

Использование на ВЧИВЛ опции гарантированного объема или VTV:

- 1) при стабилизации состояния ребенка (стабильно нормальный уровень SpO₂ и парциального давления углекислого газа в крови (pCO₂), отсутствие коррекции уровней ΔP и Fr на протяжении 12–24 ч.) подключить опцию VG;
- 2) установить целевой дыхательный объем (*англ.* Tidal Volume Guarantee, VTG) на уровне, имевшемся у ребенка после завершения подбора параметров ВЧИВЛ;

³ I — вдох (*англ.* Inspiration), E — выдох (*англ.* Expiration).

- 3) установить уровень $\Delta P_{\max} = \Delta P + 10$;
- 4) в медицинской документации фиксировать режим ВЧИВЛ+VG, указывать установленный VTG и имеющуюся по факту ΔP (но не установленную ΔP_{\max});
- 5) коррекция гипо- и гиперкапнии на фоне ВЧИВЛ+VG достигается изменением VTG (ΔP изменится вторично);
- 6) при отсутствии у аппарата резерва для повышения ΔP (при увеличении VTG ΔP не меняется, появляется тревога «Целевой объем не достигнут»), необходимо снизить Fr;
- 7) при проведении ВЧИВЛ+VG и срабатывании тревоги «Целевой объем не достигнут» в первую очередь удалить воду из дыхательного контура; при сохранении тревоги произвести санацию трахеи; при неэффективности этих процедур необходимо расценивать ситуацию как ухудшение состояния ребенка, произвести внеплановый контроль и коррекцию режима ИВЛ.

Первичный мониторинг, необходимый при переводе на ВЧИВЛ:

- 1) мониторинг пульсоксиметрии — целевые показатели $SpO_2 = 91-95\%$;
- 2) через 30 мин. проведение анализа КОС — целевые показатели $pCO_2 = 40-55$ мм. рт. ст.;
- 3) через 2 ч. проведение рентгенографии грудной клетки в прямой проекции — оптимальное положение правого купола диафрагмы на уровне между 8 и 9 ребрами.

Последующий мониторинг:

- 1) мониторинг пульсоксиметрии — постоянно;
- 2) рекомендован постоянный транскутанный мониторинг капнографии (при наличии технической возможности);
- 3) контроль V_t с фиксацией в медицинской документации;
- 4) контроль КОС — не менее двух раз в сутки (при нарушениях в КОС или ужесточении режима ИВЛ — чаще);
- 5) рентгенография грудной клетки — не реже одного раза в сутки;
- 6) при возникновении клинических ситуаций, в которых требуется повышение MAP, провести внеочередной контроль рентгенографии;
- 7) при положении правого купола диафрагмы на уровне 8 ребра и выше показано повышение MAP;

- 8) при положении правого купола диафрагмы на уровне 8–10 ребер решение о повышении МАР может быть принято после коллегиального обсуждения при отсутствии других возможностей коррекции гипоксемии;
- 9) при положении правого купола диафрагмы на уровне 10 ребра и ниже повышение МАР опасно, необходимо оценить возможность снижения давления в дыхательных путях.

Коррекция отклонений газового состава крови:

- 1) ΔP корректируют для поддержания $pCO_2 = 40-55$ мм. рт. ст. ΔP с шагом 5–10;
- 2) частота осцилляторных колебаний (Hz) может меняться с шагом 1 Гц:
 - при сохраняющейся гиперкапнии, несмотря на увеличение ΔP , возможно снижение Hz до 6–8;
 - интерстициальной эмфиземе легких (ИЭЛ) возможно снижение Hz до 6–8;
 - гипокапнии, несмотря на уменьшение ΔP , возможно увеличение Hz до 15;
 - пневмотораксе возможно увеличение Hz до 15;
- 3) FiO_2 изменяется ступенчато на 5–10 % таким образом, чтобы уровень сатурации поддерживался в пределах 91–95 %, при этом считается, что легкие расправлены, если ребенку требуется $FiO_2 < 0,3$;
- 4) при достижении $FiO_2 = 0,3$ не следует снижать FiO_2 до воздуха;
- 5) при повышении SpO_2 выше 95 % следует снижать МАР;
- 6) при $FiO_2 = 0,6$ рекомендуется рассмотреть терапию ПЛГ;
- 7) МАР-коррекция по рентгенографии грудной клетки:
- 8) если правый купол диафрагмы на уровне 8 ребра и выше — повысить МАР на 2 см H_2O ;
 - на уровне 9–10 ребер — при отсутствии других возможностей коррекции гипоксемии рекомендуется повысить МАР на 1 см H_2O ;
 - ниже уровня 10 ребра — повышение МАР не проводить, при наличии рентгенологических признаков интерстициальной эмфиземы снизить МАР на 1 см H_2O с последующей оценкой динамики SpO_2 .

Тактика отлучения от ВЧИВЛ. После достижения $MAP = 8 \text{ смH}_2\text{O}$ и $FiO_2 = 0,3$, при $SpO_2 = 91-95\%$ и нормальных показателях КОС ребенок может быть переведен на традиционную ИВЛ или экстубирован.

Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии на период дифференциальной диагностики ДН у новорожденных

Сигнальные факторы:

- 1) симптомы шока (потребность в повторной волемической нагрузке и (или) инотропных, вазоактивных препаратах);
- 2) судороги;
- 3) необходимость проведения сердечно-легочной реанимации (ИВЛ + непрямой массаж сердца);
- 4) системная АБТ, проводимая матери по поводу генерализованной инфекции в течение 24 ч. до и после родов;
- 5) необходимость проведения механической вентиляции у ребенка в ГВ 35 и более недель;
- 6) лейкопения в первые сутки после рождения менее $5 \cdot 10^9$;
- 7) хориоамнионит + ГВ < 37 недель;
- 8) подтвержденная или подозреваемая ранняя неонатальная инфекция у монохориального близнеца;
- 9) появление дыхательных нарушений в возрасте более 4 ч. жизни;
- 10) местные гнойные инфекции (омфалит, конъюнктивит с обильным гнойным отделяемым, везикулопустуллез).

Факторы риска:

- 1) безводный период более 18 ч.;
- 2) недоношенность;
- 3) хориоамнионит при доношенном сроке беременности;
- 4) колонизация матери стрептококками группы В;
- 5) генерализованная стрептококковая инфекция у предыдущего ребенка;
- 6) лихорадка у матери в родах ($>38^\circ\text{C}$);

- 7) потребность в респираторной терапии в раннем послеродовом периоде (CPAP, HFNC).

Клинические проявления:

- 1) потребность в проведении инвазивной ИВЛ, особенно у новорожденных с ГВ 35 недель и менее;
- 2) стойкая дыхательная недостаточность или ее нарастание (тахипноэ, нарушение биомеханики дыхания, повышение частоты эпизодов апноэ, потребности в O₂);
- 3) значимое угнетение или возбуждение ЦНС, не имеющее других очевидных причин;
- 4) вздутие живота, отказ от еды, застой в желудке, синдром срыгивания, патологические изменения стула;
- 5) бради- (ЧСС <100 в мин.) и тахикардия (ЧСС >180 в мин.), не имеющая других причин и не зависящая от внешних факторов (беспокойство, перегрев);
- 6) симптом «бледного пятна» >3 с;
- 7) нарушения терморегуляции, не зависящие от внешних факторов (температура ≥37,5 °С или <36,0 °С);
- 8) локальные симптомы инфекции, например поражение кожи или глаз.

Лабораторные показатели:

- 1) лейкоцитоз >30 · 10⁹;
- 2) соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов ≥0,2:

$$\frac{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я}}{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я} + \text{с/я}} \geq 0,2^4;$$

- 3) уровень СРБ ≥10 мг/л;
- 4) стойкая (персистирующая) гипер- (глюкоза крови более 10 ммоль/л) или гипогликемия (глюкоза крови менее 2,6 ммоль/л);
- 5) метаболический ацидоз (дефицит оснований ≥10 ммоль/л).

⁴ Классификация нейтрофилов: юные, миелоциты (миел), палочкоядерные (п/я), сегментоядерные (с/я).

Алгоритм стратегии АБТ. Состоит из сочетания перечисленных ниже факторов (рис. П.2).

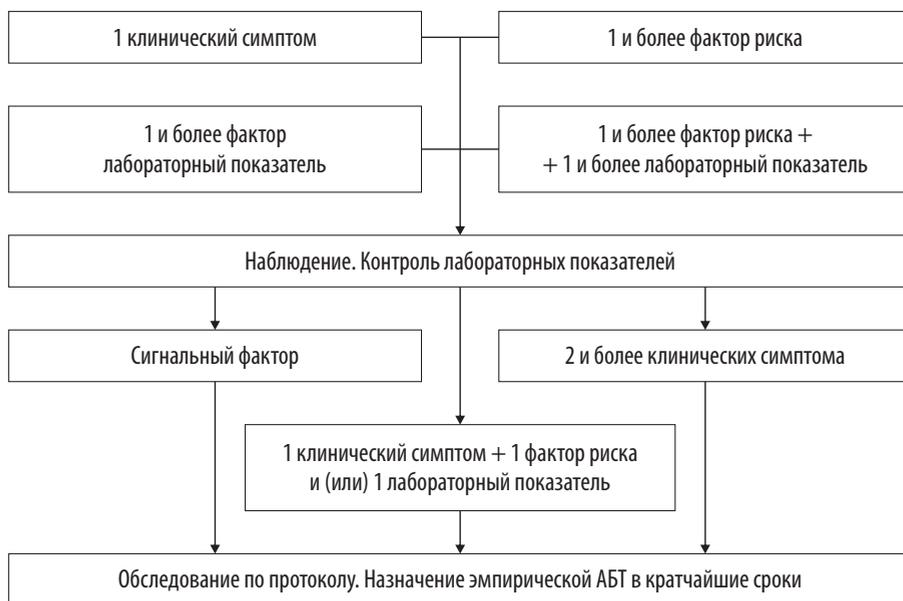


Рис. П.2. Алгоритм назначения эмпирической АБТ при подозрении или подтвержденной ранней неонатальной инфекции

При наличии хотя бы одного сигнального фактора — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин. (не позднее 60 мин.) после постановки диагноза предполагаемой инфекции и проведения необходимого лабораторного обследования.

При отсутствии сигнальных факторов:

- 1) 2 и более клинических симптома — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин. (не позднее 60 мин.) после постановки диагноза предполагаемой инфекции и проведения необходимого лабораторного обследования;
- 2) 1 клинический симптом + 1 фактор риска и (или) 1 лабораторный показатель — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин. (не позднее 60 мин.) после постановки диагноза предполагаемой инфекции и проведения необходимого лабораторного обследования;
- 3) 1 клинический симптом или 1 и более фактор риска + 1 и более лабораторный показатель, но без клинических симптомов:

- наблюдение для выявления симптомов инфекции не менее 12 ч.;
 - если лабораторные показатели изменены, то контроль через 12–18 ч.;
 - при появлении хотя бы одного симптома провести обследование, включая посев крови, и начать АБТ в течение 30 мин. (не более 60 мин.) после проведенного обследования;
 - если за период наблюдения состояние ребенка не ухудшается или с положительной динамикой, проводить дальнейшее наблюдение;
- 3) 2 и более факторов риска — наблюдение для выявления симптомов инфекции, контроль лабораторных показателей.

Препараты выбора. Ампициллин и гентамицин.

Другие методы терапии ТТН

Ограничительная стратегия инфузионной терапии:

- 1) раннее начало энтерального питания;
- 2) активное расширение объемов кормления под контролем переносимости;
- 3) установка венозного доступа и назначение инфузионной терапии только при прогрессировании ДН, или общей тяжести состояния и непереносимости энтерального питания.

Ингаляционные кортикостероиды; ингаляционные β -агонисты; диуретики; дофамин; адреналин. Недостаточно доказательств для рекомендации методов.

Прогнозирование развития и клинического течения ТТН

Анализ амниотической жидкости на определение электролитного состава перед проведением планового кесарева сечения в доношенном сроке. Более высокий уровень Na^+ в группе с развитием ТТН.

Подсчет амниотических пластинчатых тел. Более низкие показатели для пациентов с ТТН с пороговым значением 48 500/мкл и прогностической ценностью 98,1 %.

Анализ амниотической жидкости на определение уровня белка, связывающего жирные кислоты L-типа:

- 1) высокий уровень белка у матерей, чьи дети развили ТТН;
- 2) предиктор потребности в респираторной поддержке у новорожденных.

RDW и NLR:

- 1) показатели этих индексов достоверно выше у пациентов с ТТН при рождении и на 72 ч. жизни;
- 2) положительно коррелируют с количеством дней СРАР, продолжительностью O_2 -терапии и продолжительностью госпитализации.

Тромбоциты; NRBC; отношение NRBC/100 лейкоцитов; систолическое давление в правом желудочке. Высокие уровни этих показателей ассоциируются с более продолжительной СРАР и O_2 -терапией.

Гемоглобин и гематокрит. Высокие уровни этих показателей ассоциируются с более легким течением ТТН.

МИА:

- 1) уровень в первые 24 ч. жизни выше у детей с ТТН, по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($p < 0,05$), и выше у пациентов, потребовавших СРАР, по сравнению с пациентами, которые ограничились O_2 -терапией ($p < 0,05$);
- 2) уровни МИА значительно выше в группе пациентов, получавших O_2 -терапию более 3 суток ($p < 0,05$);
- 3) уровни МИА с точкой отсечения 0,87 ABSU, чувствительностью 81,1 % и специфичностью 69,8 % предсказывали ТТН ($AUC = 0,85$; $p < 0,05$);
- 4) уровни МИА с показателем $>0,98$ ABSU, чувствительностью 78 % и специфичностью 86 % указывали на прогноз потребности в СРАР ($AUC = 0,86$; $p < 0,05$).

NT-proBNP в плазме крови. Положительная корреляция уровня NT-proBNP в плазме крови с продолжительностью и тяжестью ТТН.

Цистатин С (Cys C) в сыворотке крови. Положительная корреляция с продолжительностью клинических проявлений ТТН.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе Cys C. Отрицательная корреляция с продолжительностью клинических проявлений ТТН.

Низкий ГВ; более высокий уровень дыхательных нарушений с оценкой по шкале Сильвермана; ниже индекс отношения pO_2 в артериальной крови к FiO_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2/FiO_2); низкий начальный рН крови из пупочной артерии ($<7,25$); высокие уровни лактата и ЛДГ; более низкая оценка по шкале Апгар через 1 мин. после рождения. Ассоциируются с тяжелым течением ТТН.

ПикЧД:

- 1) у детей с клиническими симптомами ТТН, сохраняющимися более 72 ч., ПикЧД в первые 36 ч. выше в сравнении с пациентами, у которых симптомы ТТН купированы ранее 72 ч. ($p > 0,001$);
- 2) пороговое значение для ПикЧД в течение первых 36 ч. — 90 в мин., а ПикЧД >90 в мин. вызывало 7-кратный риск продолжительного течения ТТН.

Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин. и оценка степени ДН по шкале Даунса:

- 1) прогноз вероятного отделения госпитализации пациента с ТТН из родового зала (ОРИТН или НО);
- 2) чувствительность 82,5 % и специфичность 80,3 %;
- 3) выполняется расчет по формуле:

$$d = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \text{const},$$

где $a_1 = 0,458$, $a_2 = -0,906$, $a_3 = -1,865$ — расчетные коэффициенты функции классификации; x_1 — оценка по шкале Апгар на 1 мин. в баллах; x_2 — оценка по шкале Апгар на 5 мин. в баллах; x_3 — оценка по шкале Даунса в баллах; $\text{const} = 10,636$.

При $d < 0$ прогноз неблагоприятный — высока вероятность госпитализации пациента в ОРИТН. При $d > 0$ прогноз благоприятный — вероятность госпитализации в ОРИТН низкая.

Профилактика ТТН

Аntenатальная стероидная профилактика. Рекомендована в сроке гестации 24⁰–33⁶ недель беременности, а также в 34⁰–35⁶ недель в случае отсутствия ранее проводимого курса антенатальной профилактики, а также при наличии клинической целесообразности (сахарный диабет).

Профилактический СРАР маской и Т-образным контуром в родовом зале новорожденным после кесарева сечения. Недостаточно доказательств для рекомендации метода.

Профилактика респираторных инфекций. Рекомендуется проведение вакцинопрофилактики сезонных простудных заболеваний (гриппа и COVID-19), а также пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ — паливизумаба («Синагис»).

Рекомендации по наблюдению детей с ТТН в анамнезе в неонатальных отделениях и на педиатрическом участке в целях выявления церебральной ишемии

Вспомогательные данные, на основании которых может быть подтвержден высокий риск формирования церебральной ишемии:

- 1) анамнестические данные:
 - беременность в результате ЭКО;
 - многоплодная беременность;
- 2) клинические данные — ребенок маловесный к сроку гестации.

Рекомендации. При наличии у доношенного ребенка с ТТН перечисленных анамнестических и клинических данных необходимо:

- 1) провести развернутый клинический осмотр с акцентом на неврологическом статусе ребенка;
- 2) провести НСГ;
- 3) привлечь детского невролога на консультацию пациента;
- 4) при необходимости выполнить дополнительные методы диагностики (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), МРТ головного мозга).

Информация об авторах

Евгений Вячеславович Шестак — кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог высшей категории, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; руководитель научной молодежной лаборатории промышленного дизайна и реинжиниринга медицинского оборудования центральной научно-исследовательской лаборатории, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет.

 <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, вице-президент Союза педиатров России, заслуженный врач РФ, ректор, Уральский государственный медицинский университет; главный внештатный педиатр по Уральскому федеральному округу, Министерство здравоохранения Российской Федерации.

 <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Ольга Леонидовна Ксенофонтова — кандидат медицинских наук, главный врач, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; главный внештатный неонатолог, Министерство здравоохранения Свердловской области.

 <https://orcid.org/0000-0001-6842-6532>

Summary

The monograph contains an expert view on the problem of transient tachypnea in newborns. The purpose of the publication is to present basic information on the pathogenetic basis, epidemiology, risk factors, features of the clinical picture, diagnostic criteria, methods of therapy, prevention, prognosis of the probable development of the disease, its severity and outcomes, based on domestic and foreign consent documents, as well as the own experience of specialists. Information makes it possible to differentiate the disease and personalize treatment tactics.

The monograph is intended for pediatricians, neonatologists, pulmonologists, anesthesiologists-resuscitators, doctors of other specialties, residents, and students of the continuous medical education system.

Evgenii V. Shestak — Candidate of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Re-suscitator of the Highest Category, Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center; Head of the Scientific Youth Laboratory of Industrial Design and Reengineering of Medical Equipment of the Central Scientific Research Laboratory, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University.

 <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Vice-President of the Union of Pediatricians of Russia, Honored Doctor of Russia, Rector, Ural State Medical University; Chief Freelance Pediatrician for the Ural Federal District, Ministry of Health of the Russian Federation.

 <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Olga L. Ksenofontova — Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center; Chief Freelance Neonatologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region.

 <https://orcid.org/0000-0001-6842-6532>

Научное издание

Шестаков Евгений Вячеславович
Ковтун Ольга Петровна
Ксенофонтова Ольга Леонидовна

Транзиторное тахипноэ у новорожденных

Монография

Под общей редакцией доктора медицинских наук,
профессора, академика РАН О. П. Ковтун

Редактор К. А. Поташев
Верстка Е. В. Ровнушкиной

Подписано в печать 13.11.2023. Формат 70×100 1/16.
Усл. печ. л. 11,61. Уч.-изд. л. 8,57.
Гарнитура Newton. Тираж 100 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
+7 (343) 214-85-65
rio@usma.ru

Отпечатано в ООО «Издательство УМЦ УПИ»
620049, Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2
+7 (343) 362-91-16, +7 (343) 362-91-17
3629116@mail.ru

