

На правах рукописи

**ШЕСТАК
ЕВГЕНИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОГО ТАХИПНОЭ У
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ И ОБОСНОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

Желев Виктор Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Брыксина Евгения Юрьевна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии и неонатологии

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д 17, и на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Учёный секретарь

диссертационного совета
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Роды являются сложным физиологическим процессом, завершающимся в большинстве случаев рождением здорового ребенка, адаптированного к новым для него, внеутробным условиям жизни. В этот период происходит серия изменений в кардиореспираторной системе младенца: удаление фетальной жидкости и заполнение альвеол воздухом, становление регулярного дыхания, снижение сосудистого сопротивления в легких и увеличение кровотока по малому кругу кровообращения [S.B. Hooper et al., 2015].

Большая часть новорожденных (около 85%) не требуют дополнительной помощи в родовом зале, но в остальных случаях возникают дыхательные нарушения различной степени тяжести [Е. Н. Байбарина и др., 2020]. Именно дыхательная недостаточность (ДН) является главной причиной проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения и в первые часы жизни ребенка [X. Ma et al., 2010; M. O. Edwards et al., 2013]. Возникает ДН вследствие различных причин: задержки фетальной жидкости в легких, незрелости легких и дыхательного центра, врожденной пневмонии, синдрома утечки воздуха, обструкции дыхательных путей, асфиксии при рождении, врожденных пороков развития и др. [X. Ma et al., 2010]. Вместе с тем, в доношенном и позднем недоношенном сроках в 43 % всех случаев ДН в основе лежит транзиторное тахипноэ новорождённых (ТТН) [A. Kumar, B.V. Bhat, 1996]. Это заболевание, характеризующееся замедленной резорбцией фетальной жидкости в легких, проявляется развитием неспецифической клинической картины дыхательных нарушений [B. Kasar et al., 2008; L. Guglani et al., 2008; Z. Alhassen et al., 2021], что может затруднять его своевременную диагностику. Как правило, ТТН имеет лёгкое течение с купированием симптомов от нескольких часов до трёх суток [L. Guglani et al., 2008; M. Yurdakök, 2010], однако, при отсроченной или неэффективной терапии высока вероятность быстрого прогрессирования ДН и необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) [A.S. Weintraub et al., 2013; C. Gizzi et al., 2015; D. Kahvecioğlu et al., 2016].

Серьёзным осложнением респираторных патологий, в том числе и ТТН у новорождённых поздних гестационных сроков, является развитие персистирующей лёгочной гипертензии (ПЛГ) [S. Lakshminrusimha, M. Keszler,

2015; E. Mandell et al., 2021], что в свою очередь может привести к проведению искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) агрессивными параметрами [A. Ramachandrappa et al., 2011], потребности экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [A. Ramachandrappa et al., 2011; S. Lakshminrusimha, M. Keszler, 2015; G.M. Rocha et al., 2018; E. Mandell et al., 2021]. В настоящее время для лечения ТТН применяются различные методы неинвазивной респираторной поддержки [A.M. Osman et al., 2019; E. A. Green et al., 2019; U. Cakir et al., 2020], медикаментозной терапии адреналином [B. Као et al., 2008], дофамином [A. M. Bertorello, J. I. Sznajder, 2005; N. Guzoglu et al., 2016;], глюкокортикостероидами [Y. Vaisbourd et al., 2017], диуретиками [M. Kassab et al., 2015], β -2 агонистами [L. Moresco et al., 2016; A. Taniguchi et al., 2018], а также регистрируется тактика ограничения инфузионной терапии [N. Gupta et al., 2021]. Необходимо добавить, что поиск методов эффективного и безопасного лечения ТТН продолжается.

Важной проблемой для врачебного сообщества остаётся отсутствие протоколов и национальных клинических рекомендаций по данной нозологии, что значительно затрудняет оценку состояния пациентов с ТТН, определение показаний к выбору режима и длительности терапии, а также маршрутизацию детей из родового зала в физиологическое неонатальное отделение или ОРИТН.

Ещё одним вектором внимания при изучении ТТН является оценка влияния дыхательных расстройств и эпизодов гипоксии на состояние центральной нервной системы (ЦНС) новорождённого ребёнка с развитием церебрального повреждения. Однако исследования в этой области единичны и фрагментарны [M. V. Johnston et al., 2017; P. Greco et al., 2020].

Таким образом, разработка диагностических и прогностических возможностей определения тяжести течения ТТН, обоснование эффективного метода лечения заболевания на ранних этапах его развития, а также оценка возможного влияния ТТН на оксигенацию мозга и формирование церебральной ишемии, всё это послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Обосновать клинические особенности течения, тяжести и прогноза ТТН у доношенных новорождённых, разработать метод эффективной респираторной терапии заболевания.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинической картины и течения ТТН у доношенных новорождённых.
2. Разработать способ прогнозирования ТТН с оценкой тяжести и обосновать эффективный метод ранней респираторной терапии доношенных пациентов на этапе родового зала.
3. Оценить состояние ЦНС при ТТН с помощью мониторинга церебральной оксигенации (ЦО) и определения уровня нейротрофических маркеров.
4. Определить значимые факторы, позволяющие прогнозировать развитие церебрального повреждения у пациентов с ТТН для формирования группы риска.

Научная новизна

В результате проведённого исследования установлена связь ТТН с развитием церебрального повреждения. Наличие нарушений ЦНС подтверждены не только клиническими данными и ультразвуковым исследованием головного мозга, а также дополнительными методами исследования: мониторингом ЦО с помощью близкой к инфракрасной спектроскопии (Near-infrared spectroscopy, NIRS) и анализом нейротрофических факторов в сыворотке крови больного. В отличие от здоровых новорождённых пациенты с ТТН в первые сутки жизни имели более низкий начальный уровень ЦО с задержкой на 45 мин темпа увеличения показателей до границ плато. При этом фактор роста нервов бета (Beta-nerve growth factor, NGF-b) у пациентов с ТТН имел достоверно более низкий уровень через 6-12 ч после рождения и только к 5-10 суткам жизни достигал показателей здоровых детей.

Определены критерии тяжёлого течения ТТН у доношенных детей – оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин, а также оценка по шкале Downes, позволяющие высокой точностью – 80,9%, чувствительностью – 82,5%, и специфичностью – 80,3% прогнозировать вероятность госпитализации пациента в ОРИТН или физиологическое неонатальное отделение.

Практическая значимость

Разработан метод СРАР-терапии (continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) доношенных детей с ТТН на этапе родового зала на основе определения показаний к началу

респираторной поддержки при оценке ДН по шкале Downes ≥ 3 баллов, с мониторингом через 20, 40 и 60 мин.

Данный метод доказал высокую эффективность и безопасность, что способствовало значительному снижению продолжительности госпитализации, частоты перевода в ОРИТН, количества инвазивных манипуляций, риска развития церебральных осложнений, а также уменьшению финансовых затрат на лечение данной группы пациентов.

Выделены анамнестические и клинические факторы, позволяющие сформировать группу риска по развитию церебральной ишемии у доношенных новорождённых с ТТН.

Положения, выносимые на защиту

1. Транзиторное тахипноэ у доношенных новорождённых сопровождается высокой частотой регистрации в условиях перинатального центра и вносит существенный вклад в работу интенсивных неонатальных отделений, с точки зрения частоты респираторной терапии, продолжительности госпитализации и объёма инвазивных манипуляций.

2. Разработанный метод СРАР-терапии ТТН в родовом зале для доношенных новорождённых способствует уменьшению тяжести заболевания, сроков госпитализации, частоты церебрального повреждения, а также сокращает финансовые затраты на лечение.

3. Дыхательные нарушения при ТТН у доношенных детей ассоциированы с развитием церебральной ишемии, функциональными и биохимическими отклонениями в ЦНС со снижением уровня ЦО и замедленным достижением целевых значений, а также уменьшением уровня фактора роста нервов бета (NGF-b) в отличие от здоровых новорождённых.

Апробация работы

Диссертант выступал докладчиком, в том числе по основным положениям диссертации на IV Международном научно-образовательном форуме «Ана мен бала» (онлайн, Казахстан, Астана, 21.05.2021), региональной образовательной Школе Российского общества акушеров-гинекологов "Перинатальная медицина" с курсом неонатологии при поддержке Департамента здравоохранения Томской области (онлайн, Томск, 21.05.2021), XV Общероссийском семинаре

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 04-07.09.2021), Научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины» (онлайн, Москва, 25.09.2021), XVI Ежегодном Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины (онлайн, Москва, 05-06.10.2021), XIV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (онлайн, Москва, 17–19.11.2021), XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (очно, Сочи, 04-07.09.2021), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (очно, Москва, 28-30.09.2022), Научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины» (онлайн, Москва, 08.10.2021).

Опубликовано 17 печатных работ, в том числе 11 по теме диссертации, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 индексируемых в базе данных Scopus. Оформлен один патент на изобретение, а также получена приоритетная справка на второй патент.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад диссертанта в проведенное исследование отразился в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, наборе пациентов, проведении исследования СРАР-терапии и церебральной оксигенации на этапе родового зала и операционной, сборе образцов крови на исследование нейротрофических факторов, интерпретации и статистической обработке полученных данных, а также внедрении полученных результатов исследования в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов педиатрических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». Основные положения включены в циклы усовершенствования для неонатологов и

педиатров, тематику занятий по неонатологии и педиатрии для студентов и ординаторов на кафедрах поликлинической педиатрии, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 21 отечественных и 194 иностранных источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2020 по 2022 гг. Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (главный врач, к.м.н. Мартиросян С.В.). Анализ образцов крови на нейротрофические факторы проводился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (заведующая лабораторией, д.м.н., доцент Кудрявцева Е. В.). Исследование разделено на 2 периода: ретроспективное и проспективное исследование. Всего было обследовано 367 новорождённых детей, из них 201 ребёнок в ретроспективном периоде, 110 детей в основной и 16 детей в дополнительной группе проспективного исследования, 20 новорождённых в группе контроля ЦО и 20 детей в группе контроля нейротрофических факторов.

В ретроспективном периоде работы проведён анализ 201 истории болезни доношенных детей с ТТН за 2020 год по 51 критерию. Исследование характеризовалось следующим дизайном: ретроспективное, наблюдательное,

аналитическое, когортное, одноцентровое. Критерии включения: доношенные новорождённые (с ГВ от 37⁰ до 41⁶ недель); диагноз ТТН; проведение респираторной поддержки любого вида в первые часы жизни.

Критерии невключения: тяжёлая асфиксия при рождении; ранняя или поздняя неонатальная инфекция; судороги; потребность в сердечно – лёгочной реанимации после рождения; отёчная форма гемолитической болезни новорождённых; значимые врождённые пороки развития (ВПР); синдром аспирации меконием; полицитемия; отказ законного представителя от госпитализации и ранняя выписка из медицинской организации (МО); перевод в другую МО по поводу выявленной хирургической патологии.

Набор пациентов в проспективное исследование происходил в период с 01.07.2021 по 31.12.2021 года. Были набраны 4 группы: основная группа исследования (группа А) – 110 детей, из них исследование уровня нейротрофических факторов (n=85) и исследование ЦО (n=75); дополнительная группа исследования (группа Б) – 16 детей; группа контроля уровня нейротрофических факторов – 20 детей; группа контроля ЦО – 20 детей.

Критерии включения в основную группу исследования (группу А): доношенные новорождённые; потребность в проведении респираторной поддержки любого вида в первые 60 мин жизни с оценкой по шкале Downes ≥ 3 баллов.

Критерии невключения и исключения из основной группы исследования (группа А) соответствовали ретроспективному исследованию. Также критерием исключения являлось нарушение протокола СРАР в родовом зале.

В дополнительную группу исследования (группа Б) включены пациенты, развившие ДН с оценкой по шкале Downes ≥ 3 баллов в течение первых 6 часов жизни, но спустя 60 мин после рождения на этапе родового зала или неонатального отделения и потребовавшие проведения респираторной терапии с помощью HFNC-терапии (high-flow nasal cannula – высокопоточные назальные канюли) и / или СРАР. Остальные критерии включения, невключения и исключения аналогичны основной группе исследования (группа А).

Проспективное исследование состояло из нескольких компонентов: проведение СРАР на этапе родового зала по протоколу; мониторинга ЦО по

протоколу; исследование уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови по протоколу.

Необходимые условия для проведения исследования соблюдены: заключение локального этического комитета (ГБУЗ СО «ЕКПЦ» №2 от 02.07.2021); стандартное информированное добровольное согласие законного представителя ребёнка ГБУЗ СО «ЕКПЦ» на лечение и обследование.

Дыхательная аппаратура для проведения СРАР и ИВЛ в родовом зале: Neopuff™ (Fisher & Paykel Healthcare Limited, Новая Зеландия); встроенный модуль респираторной поддержки в открытую реанимационную систему Giraffe Warmer (General Electric, США) и BLR-2100 (MEDICOR, Венгрия); дыхательный контур во всех случаях реанимационная Т-система.

Исследование ЦО проводилось аппаратом SenSmart Model X-100, одноканальный мониторинг датчиком 8004CB-NA (Nonin Medical, США).

Проведено исследование сыворотки крови на содержание трёх нейротрофических факторов: васкулоэндотелиальный фактор роста – от англ. Vascular endothelial growth factor (VEGF); нейротрофический (нейротропный) фактор головного мозга – от англ. Brain-derived neurotropic factor (BDNF); фактор роста нервов бета – от англ. Beta-nerve growth factor (NGF-b). Аппарат для иммуноферментного анализа нейротрофических факторов (фотометр) Multiscan Go (Thermo Scientific, США). Коммерческие тест-системы: Chemikine BDNF ELISA Kit (Chemicon, США); RayBio Human beta-NGF ELISA Kit (RayBio®, США) и Invitrogen Human beta-VEGF-A ELISA Kit (Invitrogen™, Австрия). Первый образец крови забирался через 6-12 ч после рождения. Второй образец крови у этого же пациента забирался на 5-10 сутки, если ребёнок был госпитализирован в ОПН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам ретроспективного исследования нами установлено, что частота ТТН составила 6,5% среди доношенных детей, хотя по данным известных популяционных исследований она не превышает 1 – 2 % среди всех новорождённых и 0,2 – 0,6% среди доношенных [T. N. Raju et al., 2006; B. Kasap et al., 2008; L. Jain, 2008]. Такой рост заболеваемости мы связываем с правилами маршрутизации на роды в перинатальный центр беременных женщин, имеющих,

в большинстве случаев соматическую и акушерскую патологию. С увеличением частоты материнской патологии нарастает и число факторов риска ТТН, среди которых доминируют следующие: мужской пол (62,7%), родоразрешение путём кесарева сечения (52,2%), большое число пациентов из группы ранних доношенных (49,0%), гестационный сахарный диабет (ГСД) (29,3%), преобладание крупных и маловесных детей к сроку гестации (23,0%). Именно оперативные роды методом кесарева сечения, по некоторым данным, могут увеличивать вероятность развития ТТН до 13% [S. Sengupta et al., 2014; A. D. Mahoney, L. Jain, 2013]. Выделена группа критериев в анамнезе беременности и родов, которые не описаны как факторы риска ТТН, но встречаются достаточно часто: родовозбуждение (40,3%), дистресс плода (22,0%), ребёнок из двойни (17,5%), перенесённая острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (16,0%), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) (12,0%), перенесённая новая коронавирусная инфекция Covid-19 (4,0%).

Выполненное нами исследование выявило, что ТТН у доношенных детей, вносит существенный вклад в работу интенсивных отделений перинатального центра и требует высокой потребности в респираторной поддержке, проведении инвазивных манипуляций, продолжительности госпитализации и частоты церебрального повреждения. Так, респираторная терапия проведена у 81,4 % пациентов с установленным диагнозом ТТН в 2020 году. Клиническая картина дыхательной недостаточности у большинства детей развилась уже на этапе родового зала, о чём говорит процент проведённого СРАР – 81,6%. После госпитализации в неонатальное отделение (НО), 14,5% пациентов потребовалось проведение HFNC-терапии. Респираторная же поддержка в ОРИТН характеризовалась тем, что всем пациентам была показана СРАР-терапия, а 3 ребёнка были интубированы и переведены на продлённую ИВЛ. Стоит отметить, что в ОРИТН госпитализировано 69,7% пациентов, у которых терапия в родовом зале или НО оказалась неэффективной. Дополнительное лечение в условиях отделения патологии новорождённых (ОПН) потребовалось 82,1% пациентам. О тяжести клинического течения ТТН свидетельствует также высокий процент инвазивных манипуляций: установка венозных доступов (88,6%), проведение парентерального питания (87,6%) и назначение антибактериальной терапии (АБТ)

(33,8%), которое проводилось строго в соответствии с локальным протоколом ЕКПЦ. Общая продолжительность госпитализации пациентов в исследовании составила 10 суток, в отличие от 2 – 3 суток пребывания в родильном доме здоровых доношенных пациентов на основании стратегии ранней выписки.

Особую группу пациентов с более тяжёлым течением ТТН составили дети из группы ранних доношенных ($n=100$; 49,7%) с ГВ 37⁰– 38⁶ недель. По сравнению с полностью доношенными пациентами они показали более продолжительную общую госпитализацию (11 (9-14) против 9 (5-11) суток, $p<0,001$), больший процент госпитализации в ОПН (92,0% против 72,5%, $p<0,001$) и более продолжительное нахождение в ОПН (9 (7-11) против 7 (6-9) суток, $p<0,001$), а также большую частоту установленного диагноза церебральная ишемия (94,0% против 78,4%, $p=0,002$).

Проводя анализ маршрутизации пациентов с ТТН в ретроспективном исследовании, выявлена группа больных с наиболее тяжёлым клиническим течением заболевания по большинству критериев – это дети, госпитализированные из НО в ОРИТН ($n=31$). Подробный анализ позволил определить, что, несмотря на дыхательную недостаточность в 3 балла по шкале Downes, всего 29,0% новорождённых проведён СРАР в родовом зале. Дети поступили в НО, где ДН прогрессировала, и последовал перевод в ОРИТН. В отличие от младенцев, госпитализированных из родового зала сразу в ОРИТН, пациенты, поступившие из НО в ОРИТН чаще получали АБТ терапию (54,8% против 28,4%, $p=0,006$), ИВЛ проведена у 2 пациентов против 1 ($p=0,061$), также выше оказалась продолжительность госпитализации в ОРИТН (17 (14-22) против 14 (9-21) часов, $p=0,037$) и общая продолжительность госпитализации (11 (8-13) против 10 (5-12) суток, $p=0,044$), почти все пациенты потребовали дополнительного лечения в ОПН (93,5% против 75,2%, $p=0,026$). Анализ анамнестических и клинических данных показал, что главное отличие этой группы пациентов заключалось в отсутствии СРАР-терапии на этапе родового зала при ДН с оценкой по Downes 3 балла.

Кроме того, анализ тяжести дыхательной недостаточности и проведённой терапии выявил важную проблему – крайнюю вариабельность в подходах врачей к избранию тактики респираторной терапии: избыточность в проведении СРАР в

родовом зале у пациентов при 2 баллах по шкале Downes, и напротив, недостаточную респираторную помощь при 3 баллах. Стоит отметить, что при дыхательных нарушениях с оценкой по шкале Downes ≥ 4 балла всем детям проводилась СРАР-терапия в группе пациентов 2020 года. Краткосрочная СРАР-терапия в течение 15 мин и менее в родовом зале также ассоциировалась с более тяжёлым клиническим течением заболевания - большей потребностью в установке венозных доступов ($p=0,034$) и проведения парентерального питания ($p=0,004$).

По результатам проведённого ретроспективного исследования нами разработан способ прогнозирования клинического течения ТТН, а именно, вероятности госпитализации пациента из родового зала в ОРИТН или НО. Методом дискриминантного анализа выделены три переменных: оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах и первичная оценка по шкале Downes. Прогноз вероятной госпитализации может осуществить врач, а также средний медицинский персонал на этапе родового зала в момент развития первичных дыхательных нарушений, не используя специальных приспособлений или реактивов, не травмируя ребёнка. Разработанный нами способ прогноза показал высокую точность – 80,9%, чувствительность – 82,5%, и специфичность – 80,3%. Оформлен патент на изобретение: RU № 2766813; 15.03.2022. Также создан онлайн-калькулятор на базе Microsoft Excel, позволяющий врачу быстро провести расчёт прогноза вероятности госпитализации пациента в ОРИТН на персональном компьютере (рисунок 1) или мобильном устройстве (телефон, планшет).

C4 X ✓ fx =B2*0,458+B3*-0,906+B4*-1,865+10,636					
	A	B	C	D	E
1	Прогноз госпитализации в ОРИТН или НО				
2	Апгар 1	5	Если < 0 - ОРИТН		
3	Апгар 5	7	Если > 0 - НО		
4	Downes	4	-0,876		
5					

Рисунок 1 – Вид онлайн калькулятора для прогноза на персональном компьютере

На основании полученных данных о структуре пациентов с ТТН, тяжести ДН и характера респираторной поддержки, а также вариантах маршрутизации по отделениям нами разработан протокол СРАР-терапии на этапе родового зала, который составил основу проспективного исследования. Оценка дыхательных нарушений по шкале Downes использована нами как наиболее доступный способ объективизации данных о клинической картине ТТН. К тому же результаты ретроспективного анализа определили данную шкалу как наиболее чувствительную прогностическую характеристику тяжести заболевания. Нами определено показание к проведению и пролонгации СРАР-терапии в родовом зале на основании оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов. Минимальная продолжительность времени СРАР увеличена до 20 минут, а максимальная продолжительность в 60 минут определена общей длительностью нахождения новорождённого в родовом зале, которая не превышает 2х часов.

В ходе проспективного периода на протяжении 6 месяцев 2021 года мы провели исследование эффективности и безопасности разработанного протокола СРАР-терапии в родовом зале. Сравнительный анализ пациентов до внедрения протокола СРАР (n=201) и после, то есть пациентов проспективного исследования (n=110), показал высокую эффективность разработанного нами метода. Об этом говорит значительное снижение тяжести заболевания пациентов с ТТН, а именно: снижение частоты госпитализации в ОРИТН с 69,7% до 19,0% ($p<0,001$) и в ОПН с 82,1% до 35,7% ($p<0,001$) – рисунок 2, сокращение частоты установки венозного доступа с 88,6% до 11,1% ($p<0,001$), периферических венозных катетеров с 74,6% до 11,1% ($p<0,001$) и пупочных венозных катетеров 24,4% до 0 ($p<0,001$), проведения АБТ с 33,8% до 4,0% ($p<0,001$), парентерального питания с 87,6% до 10,3% ($p<0,001$) – рисунок 3, уменьшение продолжительности общей госпитализации с 10 до 3 суток ($p<0,001$).

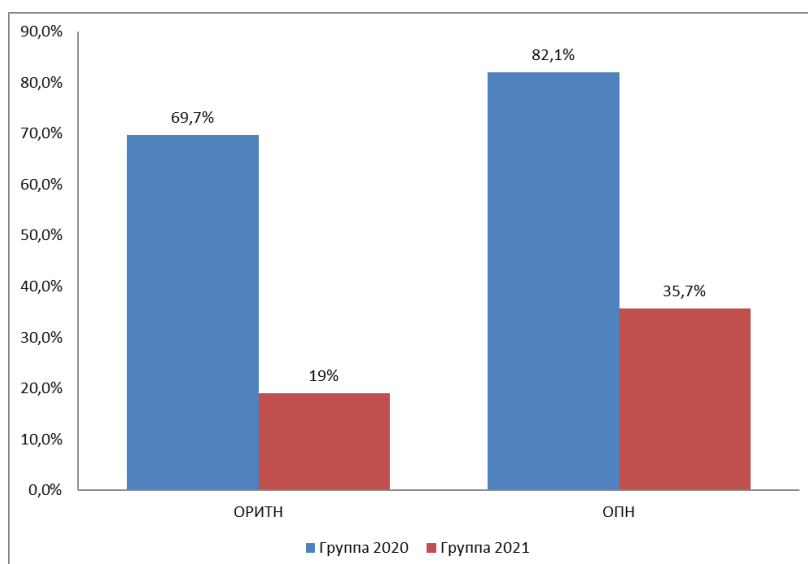


Рисунок 2 – Частота госпитализации пациентов в ОРИТН и ОПН, %

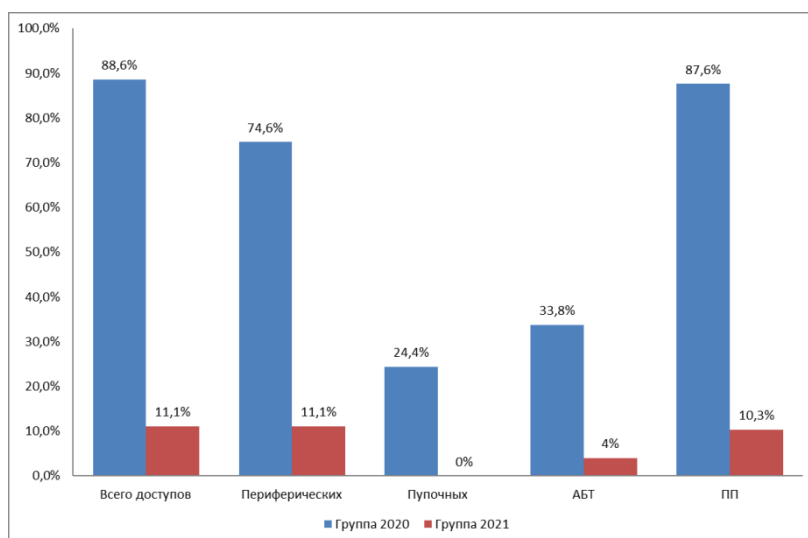


Рисунок 3 – Частота инвазивных процедур, %

Стандартизированный подход к оценке дыхательной недостаточности и определение показаний для СРАР-терапии доказали, что несмотря на одинаковый процент пациентов с проведённым СРАР в родовом зале в группах 2020 и 2021, частота госпитализации из НО в ОРИТН снизилась в 5 раз (с 14,7% до 3,1%, $p < 0,001$). У детей с развитием клинической картины СРАР на этапе родового зала и проведённым СРАР по протоколу ни один пациент не госпитализирован в дальнейшем из НО в ОРИТН. Одной из задач исследования было воздействие именно на эту группу пациентов, которые продемонстрировали самое тяжёлое течение ТТН.

Такие выраженные различия в показателях до и после введения протокола мы связываем с тем, что именно оказание ранней респираторной помощи

пациентам с ТТН позволяет избежать гипоксемии и следующих за ней нарастания дыхательной, неврологической и энтеральной недостаточности. Ведь именно эти показания были основными причинами перевода детей в ОРИТН и ОПН, помимо гипербилирубинемии и маловесности. Купирование симптомов ДН на этапе родового зала позволило наблюдать пациентов в условиях НО, не отлучая от матери, и выписывать из МО в среднем на 3 сутки жизни.

Безопасность внедрённого в работу протокола СРАР-терапии в родовом зале подтверждена отсутствием случаев повреждения носовых ходов у детей (стеноза или кровотечения), а также частотой диагностированного пневмоторакса, которая не увеличилась в сравнении с 2020 годом и составила 1,6% в группе 2021 ($p=0,72$).

Следующей задачей, требующей глубокого анализа, была выявленная в ходе ретроспективного исследования высокая частота установленных диагнозов церебрального повреждения: церебральной ишемии и субэпендимального кровоизлияния (СЭК). Внедрение эффективной респираторной поддержки методом СРАР позволило значительно снизить количество пациентов с церебральной ишемией с 86,1% до 32,5% ($p<0,001$). В отличие от имеющихся данных, где СЭК у доношенных диагностировался не более чем в 0,5 случаях на 1000 живорождённых детей [W. C. Hanigan et al., 1995; D. Szpecht et al., 2016], в нашем исследовании частота СЭК оставалась на прежнем уровне - 13,4% в 2020 году и 14,3% в 2021 ($p=0,82$) и не менялась в ответ на введение протокола СРАР и оптимизацию респираторной стратегии (рисунок 4).

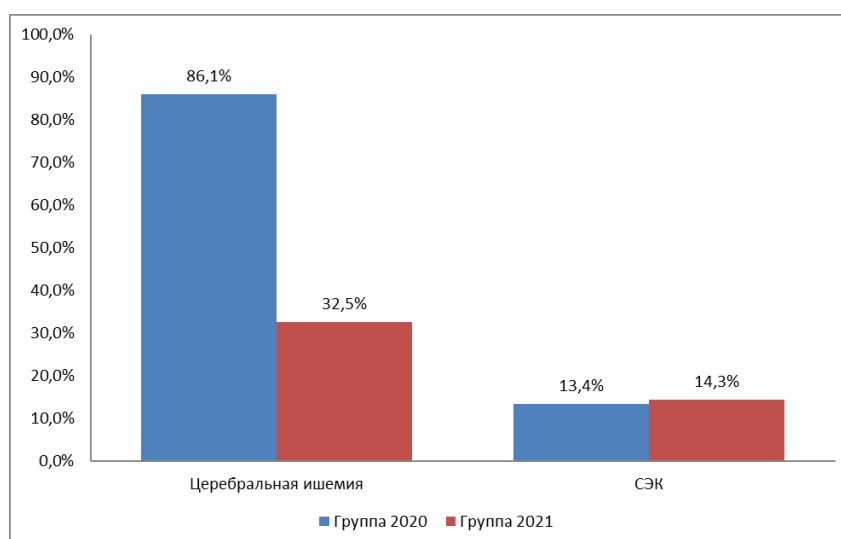


Рисунок 4 – Частота выявленной церебральной патологии, %

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 гипоксемия на фоне дыхательных нарушений [M. V. Johnston et al., 2011; P. Greco et al., 2020].

При формировании критериев включения в исследование мы использовали важные ограничения по тяжести состояния пациентов. Так, асфиксия тяжёлой степени, потребность в сердечно-лёгочной реанимации, ИВЛ через ЭТТ, судорожный синдром, являлись критериями невключения. Однако пациенты со средней и умеренной асфиксией с оценкой по шкале Апгар 4-7 баллов через 1 мин после рождения были включены в исследование. Таких детей в ретроспективном исследовании оказалось 182 (86,6%), из них диагноз церебральная ишемия при выписке установлен 158 (86,8%) пациентам. Пациентов без асфиксии – 19 (13,4%), из них с диагнозом церебральная ишемия – 15 (78,9%). Анализ показал, что наличие и отсутствие средней и умеренной асфиксии при рождении у пациентов с ТТН не влияет на частоту развития церебральной ишемии ($p=0,34$). Из представленных данных можно сделать вывод, что в большинстве случаев задержка фетальной жидкости и развитие ТТН происходили на фоне неэффективной аэрации лёгких во время первых вдохов, в том числе, и вследствие асфиксии средней и умеренной тяжести при рождении. Что особенно важно, наличие церебральной ишемии у пациентов с ТТН существенно усугубляло тяжесть их состояния, с более частой госпитализацией в ОПН (93,8% против 6,4%, $p<0,001$) и ОРИТН (37,5% против 10,3%, $p=0,001$), более продолжительной госпитализацией в ОРИТН (16,5 (10-20,5) против 9 (8-12) ч, $p=0,047$) и общей продолжительностью госпитализации (10 (7,5-12) против 3 (2-3) суток, $p<0,001$).

Помимо клинической, отмечена также финансовая эффективность разработанного протокола СРАР-терапии, позволившего сэкономить порядка 14 369 481 рублей из средств территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), на лечение доношенных новорождённых с ТТН за период проведения исследования.

Для выявления церебрального повреждения в обоих периодах исследования были использованы данные клинической картины, нейросонографии (НСГ), а

также осмотр и заключение детского невролога. Учитывая выявленную значимость неврологической патологии, для более детальной оценки повреждения ЦНС у пациентов с ТТН, в проспективном исследовании мы применили дополнительные методы диагностики: мониторинг ЦО и оценку уровня нейротрофических факторов.

Исследование ЦО с помощью NIRS методики определяет средневзвешенную концентрацию оксигемоглобина как артериальной, так и венозной крови и отношение между доставкой и потреблением кислорода в ткани [B. Engelhardt, M. Gillam-Krakauer, 2012]. В процессе СРАР-терапии в родовом зале мы проводили одноканальный мониторинг ЦО, который начинался в течение 10 минут 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 [J. M. Lynch et al., 2013]. При исследовании мы поддерживали целевую сатурацию пациентов выше 91% в течение всей процедуры с помощью титрования фракции кислорода во вдыхаемом воздухе.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что у здоровых новорождённых разных гестационных сроков и способов родоразрешения, ЦО показывает увеличение показателей к 7-8 минуте до 76-83% и далее наблюдается переход в зону плато или небольшого снижения [G. Pichler et al., 2013; E. Ziehenberger et al., 2017]. Наши результаты также подтвердили увеличение ЦО в группе здоровых новорождённых 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 новорождённых, пациенты с ТТН показали более низкий начальный уровень ЦО, а также значительную задержку роста ЦО – в среднем на 45 минут (рисунок 5).

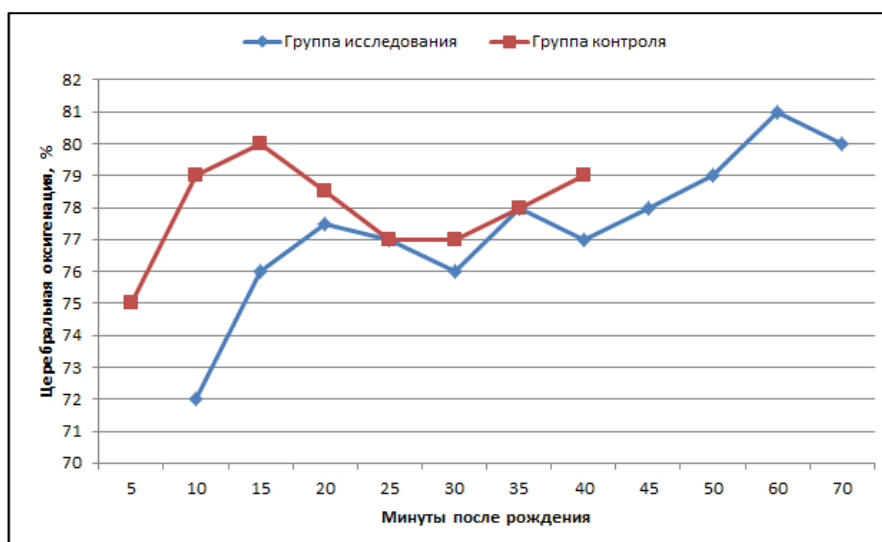


Рисунок 5 – Динамика показателей церебральной оксигенации после рождения в группе исследования и группе контроля

Несмотря на то, что корреляция тяжести ДН с оценкой по шкале Downes и ЦО не отмечена, а также не обнаружено разницы 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 новорождённых, такими как смертность, некротизирующий энтероколит, краткосрочные и отдалённые неврологические нарушения в возрасте 2-3 лет [V. Y. Chock et al., 2020; C. Howarth et al., 2020]. 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 и возможностях её восстановления.

Важной частью проспективного периода исследования явился анализ уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ТТН и здоровых новорождённых. В нашей работе было исследовано 3 фактора: васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов бета (NGF-b). Первое исследование сыворотки проведено 85 пациентам с ТТН и 20 здоровым новорождённым (группа контроль) через 6-12 часов после рождения, а второе исследование проведено на 5-10 сутки только у детей с ТТН, потребовавших госпитализации в ОПН. Из трёх исследуемых факторов статистически значимые

результаты были связаны с NGF-b. Пациенты в общей группе ТТН, а также пациенты, сформировавшие церебральную ишемию при выписке, имели более низкий уровень NGF-b в сравнении со здоровыми детьми в первом исследовании, то есть через 6-12 часов после рождения: 3152 (27-4680) и 4056 (2484-5286) против 5230 (4373-5815) pg/ml, $p < 0,001$ и $p = 0,02$ соответственно. Стоит отметить, что анализ литературных источников показал обратную корреляцию низкого уровня NGF-b и тяжести церебрального повреждения различного генеза [М. Г. Соколова, 2015; О. Н. Красноруцкая и др., 2016]. Однако у пациентов как в общей группе ТТН, так и с развитием церебрального повреждения показатели NGF-b в динамике на 5-10 сутки жизни, не отличались от здоровых детей. Это также может свидетельствовать о том, что, несмотря на значимое влияние ДН на депрессию фактора роста нервов, всё 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 центральной нервной системы. 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.

Вместе с тем, результаты проведённого исследования уже на пренатальном этапе позволяют выделить группы риска развития церебральной ишемии у пациентов с ТТН. К таким факторам риска относятся маловесные дети к сроку гестации ($p = 0,001$), родившиеся от многоплодной беременности ($p < 0,001$, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39) и беременности в результате ЭКО ($p < 0,001$, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9).

Подводя итоги, необходимо сказать, что проведенное исследование показало взаимосвязь ТТН и церебрального повреждения у новорождённых как ишемического, так и геморрагического характера, выявило анамнестические и клинические факторы, позволяющие прогнозировать тяжесть течения ТТН и

развития церебральной ишемии. Доказана роль эффективной ранней респираторной поддержки в снижении продолжительности, тяжести заболевания, финансовых затрат на лечение и частоты диагностируемого церебрального повреждения у новорождённых с ТТН. Более того, проведённое исследование показало, что дыхательные нарушения при ТТН оказывают влияние на процессы церебральной оксигенации, а также активность фактора роста нервов (NGF-b), однако церебральное повреждение формируется лишь у трети пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинической картины и респираторной тактики показал, что наибольшая тяжесть течения ТТН развивается у пациентов с оценкой дыхательной недостаточности по шкале Downes в 3 и более баллов при отсутствии СРАР-терапии на этапе родового зала.

2. Доношенные пациенты с ТТН составляют группу высокого риска по развитию дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки (81,4%), госпитализации в ОРИТН (69,7%) и ОПН (82,1%), установке венозного доступа (88,6%), формированию церебральной ишемии (86,1%) и большой продолжительности госпитализации – в среднем 10 дней.

3. Создано решающее правило, позволяющее в момент развития первичных дыхательных нарушений с высокой точностью – 80,9%, чувствительностью – 82,5%, и специфичностью – 80,3% прогнозировать течение ТТН и вероятность госпитализации ребёнка из родового зала в ОРИТН или физиологическое неонатальное отделение.

4. Разработан эффективный и безопасный метод СРАР-терапии пациентов с ТТН на этапе родового зала, позволивший снизить частоту госпитализации в ОРИТН с 69,7% до 19,0% ($p < 0,001$) и в ОПН с 82,1% до 35,7% ($p < 0,001$), частоту установки венозного доступа с 88,6% до 11,1% ($p < 0,001$), проведение эмпирической антибактериальной терапии с 33,8% до 4,0% ($p < 0,001$), парентерального питания с 87,6% до 10,3% ($p < 0,001$), частоту церебральной ишемии с 86,1% до 32,5% ($p < 0,001$), а также продолжительность общей госпитализации с 10 до 3 суток ($p < 0,001$).

5. Доказано влияние дыхательных нарушений при ТТН на церебральную оксигенацию (ЦО) и концентрацию нейротрофических факторов.

Пациенты с ТТН достигали верхней границы ЦО 80-81% только к 60 минуте жизни, тогда как здоровые новорождённые к 15 минуте, при этом выявлено значимое снижение уровня фактора роста нервов b (NGF-b) у детей с ТТН через 6-12 ч после рождения по сравнению со здоровыми новорождёнными.

6. Выделены факторы риска развития церебральной ишемии у пациентов с ТТН, а именно: маловесные дети к сроку гестации ($p=0,001$), родившиеся от многоплодной беременности ($p<0,001$, ОР 9,7; 95% ДИ 2,4-39) и в результате ЭКО ($p<0,001$, ОР 11,3; 95% ДИ 2,8-44,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью эффективного лечения ТТН, врачу любой специальности, оказывающему помощь новорождённому ребёнку, важно своевременно диагностировать заболевание и оценить потребность в респираторной поддержке, что позволит значительно снизить тяжесть ТТН, продолжительность госпитализации, а также риск церебрального повреждения. С этой целью мы разработали метод и протокол СРАР-терапии доношенных пациентов в родовом зале. Данные практические рекомендации могут быть использованы в родовспомогательных учреждениях любого уровня: как перинатальных центрах, так и небольших родильных домах первого уровня, с отсутствием ОРИТН, позволяя в большинстве случаев разрешить дыхательные нарушения непосредственно в родовом зале, не прибегая к обращению в реанимационно-консультативные центры для перегоспитализации ребёнка (таблица 1).

Таблица 1 - Рекомендации по технике проведения СРАР-терапии в родовом зале доношенным новорождённым с клинической картиной ТТН

Врачебный контингент использовани я протокола	1. Врач-неонатолог 2. Врач-анестезиолог-реаниматолог 3. Врач-акушер-гинеколог 4. Врач-педиатр
Показания	Доношенные новорождённые с развитием дыхательных нарушений в течение 60 минут после рождения с оценкой по шкале Downes ≥ 3 баллов
Противопоказ ания	1. Тяжёлая асфиксия при рождении 2. Грубые неврологические нарушения, судороги 3. Необходимость продлённой ИВЛ 4. ВПР, связанные с нарушением витальных функций 5. Другие состояния, требующие, по мнению врача, иной терапии

Необходимое оборудование	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пульсоксиметр 2. Респираторное оборудование: <ol style="list-style-type: none"> а. источник сжатого воздуха и кислорода б. аппарат для проведения СРАР (NeoPuff, Поток) с. Т-образный дыхательный контур д. лицевая маска 1 размера е. ЭТТ - ID 2.5 3. Электроаспиратор, санационный катетер Ch/Fr № 8 4. Желудочный зонд Ch/Fr № 8 5. Термодатчик
Параметры СРАР	<p>Стартовые параметры: MAP - 8 смH₂O, FiO₂-0.21</p> <p>Далее возможна корректировка FiO₂ для поддержания целевой сатурации выше 91%</p>
Начало процедуры СРАР-терапии	<p>При наличии показаний, врач начинает проведение масочной СРАР-терапии с переходом на MnCPAP (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</p>
На 20 минуте проведения MnCPAP	<p>Ребёнок оценивается по шкале Downes:</p> <ul style="list-style-type: none"> — если <3 баллов, то ЭТТ извлекается из носа, ребёнок отлучается от респираторной поддержки, и в течение 5 минут исследователь проводит наблюдение за ребёнком: <ul style="list-style-type: none"> • если в течение 5 минут без респираторной поддержки ДН <3 баллов, не нарушено состояние по другим органам и системам, то ребёнок переводится в НО под наблюдение в течение не менее 12 часов; • если в течение 5 минут без респираторной поддержки симптомы ДН выросли до оценки по шкале Downes ≥ 3 баллов, то врач возобновляет проведение MnCPAP по описанной выше технологии; — если на 20 минуте проведения MnCPAP дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне- 3-5 баллов по шкале Downes, MnCPAP проводится дальше, методика не меняется; — если на 20 минуте ДН с 3-4 баллов выросла до 5 баллов и более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типу респираторной поддержке (СРАР или ИВЛ); — если изначально было 6 баллов и сохраняется 6 баллов или более - ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типу респираторной поддержке (СРАР или ИВЛ)
На 40 минуте проведения MnCPAP	<p>Проводится такая же оценка состояния и действия, как и на 20 минуте</p>

На 60 минуте проведения MnCPAP	Проводится такая же оценка состояния и действия, как на 20 и 40 минуте, но, если дыхательные нарушения остаются на прежнем уровне или выросли, ребёнок переводится в ОРИТН на соответствующем состоянии типе респираторной поддержки (CPAP или ИВЛ)
Примечание	Если по каким-либо причинам приходится прервать проведение CPAP на этапе родового зала (например, необходимо освободить операционную для проведения следующего родоразрешения), ребёнок оценивается по тем же принципам и транспортируется в ОРИТН или НО

Проведённое исследование позволило выделить анамнестические и клинические факторы риска, позволяющие определить среди доношенных детей с ТТН группу риска развития церебральной ишемии. Исходя из этого, разработаны практические рекомендации для врачей неонатальных отделений (таблица 2).

Таблица 2 - Рекомендации по наблюдению детей с ТТН в неонатальных отделениях

Вспомогательные данные, на основании которых может быть подтвержден высокий риск формирования церебральной ишемии	Рекомендации
Анамнестические данные <ul style="list-style-type: none"> • беременность в результате ЭКО • многоплодная беременность Клинические данные <ul style="list-style-type: none"> • ребёнок маловесный к сроку гестации 	При наличии у доношенного ребёнка с ТТН перечисленных анамнестических и клинических данных, необходимо: <ol style="list-style-type: none"> 1. провести развёрнутый клинический осмотр с акцентом на неврологическом статусе ребёнка; 2. провести НСГ; 3. привлечь детского невролога на консультацию пациента; 4. при необходимости выполнить дополнительные методы диагностики (ЭЭГ, МРТ головного мозга).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шестак Е. В. Влияние респираторной стратегии на тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорождённых / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // XIV Всероссийский образовательный конгресс "Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии": Материалы конгресса. Москва, 17–19 ноября 2021 года. – 2021. – С. 31-32.

2. Шестак Е. В. Выявление факторов риска, позволяющих прогнозировать тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорождённых / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова // XIV Всероссийский образовательный конгресс "Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии": Материалы конгресса. Москва, 17–19 ноября 2021 года. – 2021. – С. 32-33.

3. Респираторные стратегии, влияющие на тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова [и др.]. – DOI 10.29296/25877305–2022–01–09 // Врач. – 2022. – Т. 33, № 1. – С. 56-61.

4. Шестак Е. В. Транзиторное тахипноэ новорожденного: патогенез, диагностика и лечение / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун. – DOI 10.15690/vsp.v21i1.2381 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 11-18.

5. Шестак Е. В. Прогнозирование тяжести течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорождённых в родовом зале / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун. – DOI 10.46563/1560–9561–2022–25–2–91–95 // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 91-95.

6. Ковтун О. П. Анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных и позволяющих прогнозировать тактику лечения / О. П. Ковтун, Е. В. Шестак, О. Л. Ксенофонтова. – DOI 10.21508/1027–4065–2022–67–2–71–75 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 71-75.

7. Шестак Е. В. Оценка церебральной оксигенации у доношенных новорождённых с транзиторным тахипноэ / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Материалы XV Регионального научно–образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленума правления РОАГ. Москва, 28–30 июня 2022 года. – 2022. – С. 195-196.

8. Шестак Е. В. Роль нейротрофических факторов в оценке церебрального повреждения у новорождённых с транзиторным тахипноэ / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Материалы XV Регионального научно–образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленума правления РОАГ. Москва, 28–30 июня 2022 года. – 2022. – С. 196-197.

9. Шестак Е. В. Особенности течения транзиторное тахипноэ у новорожденного в условиях перинатального центра / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Материалы XV Регионального научно–образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленума правления РОАГ. Москва, 28–30 июня 2022 года. – 2022. – С. 197-199.

10. Шестак Е. В. Оптимизация респираторной терапии транзиторного тахипноэ у новорожденного. Проспективное исследование / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун // Материалы VI Национального конгресса с международным участием "Здоровые дети — будущее страны". – 2022. – Т. 5, Спецвыпуск 2. – С. 560-561.

11. Шестак Е.В. Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии доношенных новорожденных в родовом зале при транзиторном тахипноэ: клиническое исследование с историческим контролем / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова, Д. С. Додров. – DOI 10.15690/vsp.v21i4.2445 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 320–330.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Патент № 2766813 Российская Федерация, МПК А61В 5/02 (2006.01). Способ прогнозирования течения транзитного тахипноэ новорождённых у доношенных детей: № 2021119437: заявл. 30.06.2021: опубл. 15.03.2022 / О. П. Ковтун, Е. В. Шестак; патентообладатель-федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России). – 17 с.

2. Приоритетная справка на патент регистрационный № 2022110634. Способ неинвазивной респираторной СРАР-терапии транзиторного тахипноэ у новорождённых на этапе родового зала: входящий № 022425: дата поступления 19.04.2022.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПЛГ	персистирующая лёгочная гипертензия
СЭК	субэпендимальное кровоизлияние
ЦО	церебральная оксигенация
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
BDNF	brain-derived neurotropic factor – нейротрофический фактор головного мозга
CPAP	Continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях
HFNC	high-flow nasal cannula – высокопоточные назальные канюли
MAP	Mean airway pressure – среднее давление в дыхательных путях
MnCPAP	mononasal CPAP – мононазальный CPAP
NGF-b	beta-nerve growth factor – фактор роста нервов бета
NIRS	near-infrared spectroscopy – близкая к инфракрасной спектроскопия
VEGF	vascular endothelial growth factor – васкулоэндотелиальный фактор роста

Научное издание

Шестак Евгений Вячеславович

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОГО ТАХИПНОЭ У
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ И ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОГО
МЕТОДА РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 21.10.2022.

Подписано в печать 21.10.2022.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 60 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России