

На правах рукописи



Трапезникова Анна Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У
НEDОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И БЛД-
АССОЦИИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Дмитрий Олегович

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), кафедра педиатрии Медицинского института РУДН, заведующий

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» мая 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

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

Автореферат разослан «____» 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношеными, является бронхолегочная дисплазия (БЛД) [Voynov J.A., 2017; Tracy M.K. et al., 2019]. Примерно у 25% детей с диагностированной среднетяжелой или тяжелой степенью БЛД развивается легочная гипертензия [Mourani P.M. et al., 2015; Weismann C.G. et al., 2017]. Наличие легочной гипертензии заметно влияет на клинические исходы. По данным литературы заболеваемость и летальность детей в возрасте до 12 месяцев, страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, составляет 23–40% [Дегтярева Е.А. и соав., 2013; Алтит Г. и соав., 2017; Вайалтрикковил С. и соав., 2019].

Незрелость контроля дыхания, анатомо-физиологические особенности верхних дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, а также снижение легочного объема и гиповентиляция способствуют возникновению эпизодов интермиттирующей гипоксемии и частым колебаниям оксигенации [Arens R. et al., 2004]. Это затрудняет поддержание сатурации кислорода в пределах целевого диапазона ($\geq 92\%$ для недоношенных детей, страдающих БЛД, и 94–95% и более для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [Cummings J.J. et al., 2016]), и младенцы могут проводить значительные промежутки времени с сатурацией кислорода ниже или выше целевых значений [Bancalari E. et al., 2018], что требует постоянного мониторирования с целью своевременной коррекции. Показано, что длительная интермиттирующая гипоксемия, начинающаяся в первую неделю после рождения, связана с повышенным риском развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [Jensen E.A. et al., 2021]. Однако зачастую эпизоды интермиттирующей гипоксемии кратковременны, возникают только во время сна, клинически себя не проявляют, могут возникнуть у детей, которые по общепринятым критериям не нуждаются в дотации дополнительного кислорода, и могут быть диагностированы только при проведении кардиореспираторного мониторирования сна. Младенцы с БЛД могут иметь нормальные показатели сатурации кислорода и частоту дыхания во время амбулаторного посещения клиники, когда бодрствуют, но они подвержены нарушению дыхания и возникновению эпизодов десатурации во время сна [Simakajornboon N. et al., 2002; Chandrasekharana P. et al., 2020]. Поэтому профилактика и минимизация времени, проводимого недоношенными детьми с низким уровнем сатурации кислорода, должны быть приоритетом при ведении данной группы пациентов. Долговременное мониторирование одновременно нескольких параметров помогают в решении этой задачи. Для достижения данной цели применение кардиореспираторного мониторирования во время сна должно стать рутинным методом, используемым в отделениях ухода за недоношенными детьми.

Цель исследования

Выявить особенности нарушений дыхания во сне у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, для оптимизации тактики их ведения.

Задачи исследования

1. Изучить характер нарушений респираторного контроля (апноэ и периодическое дыхание), показатели оксигенации (сатурация кислорода, индекс десатурации) у детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, родившихся недоношенными, после достижения нормальных значений сатурации кислорода и отмены кислородотерапии.

2. Оценить динамику изменений средней и минимальной сатурации кислорода, индексов десатурации и апноэ/гипопноэ у детей, родившихся недоношенными и страдающих БЛД, в течение первого года жизни.

3. Обосновать необходимость и возможность практического применения кардиореспираторного мониторирования для диагностики нарушений дыхания во сне у детей с бронхолегочной дисплазией и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.

4. На основании результатов скринингового кардиореспираторного мониторирования сна разработать основные показания для проведения данного исследования и рекомендации по применению дополнительной кислородотерапии на период сна у недоношенных детей, страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.

Научная новизна

Определены особенности эпизодов апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, находящихся в стационаре без дополнительной кислородотерапии. Для детей с тяжелым и среднетяжелым течением БЛД, осложненной легочной гипертензией, характерны более значимые снижения показателей сатурации кислорода во время апноэ, более длительное время, проведенное с $\text{SpO}_2 < 90\%$, более высокие показатели индекса десатурации и большее число десатураций в пределах 10%. В этой группе пациентов отмечалась тенденция к увеличению числа обструктивных апноэ и более длительных эпизодов периодического дыхания по сравнению с недоношенными детьми без БЛД и детьми с БЛД, не осложненной легочной гипертензией.

Впервые проведен сравнительный анализ кардиореспираторных показателей недоношенных детей, страдающих БЛД-ассоциированной легочной

гипертензией, недоношенных детей с БЛД, не осложненной легочной гипертензией, и недоношенных детей без БЛД.

Показана необходимость дополнительной кислородотерапии у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией на время сна и контроль показателей оксигенации с помощью кардиореспираторного мониторирования для определения продолжительности респираторной терапии до возможности самостоятельного поддержания сатурации.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования определены особенности изменения кардиореспираторных параметров у детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, что позволяет персонифицировано подходить к лечению, способствуя уменьшению количества осложнений. Показана возможность использования кардиореспираторного мониторирования сна для выявления эпизодов апноэ, не диагностируемых клинически, с целью оптимизации продолжительности дополнительной кислородотерапии. Показана необходимость целенаправленного обследования недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией для диагностики эпизодов апноэ после отмены кислородотерапии до выписки из стационара. Доказано, что КРМ сна является эффективным методом выявления эпизодов апноэ и десатурации у недоношенных детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой научной работы явились принципы и правила доказательной медицины. Объектом исследования были дети, родившиеся на сроке 23 1/7 — 32 6/7 недель гестации с массой тела <1600 граммов. Предметом исследования являлись данные кардиореспираторного мониторирования сна. Перед проведением исследования получено разрешение этического комитета (выписка из протокола №51 от 14 марта 2016 года). Законным представителям участвующих в исследовании детей было предложено ознакомление и подписание формы информированного согласия перед проведением исследования.

Диссертационное исследование реализовано в два этапа. Первый этап проведен в виде ретроспективного когортного исследования. Для этого с целью получения требуемой научной информации использовались данные медицинской документации родов и выписки из историй болезни 70 детей. Второй этап работы выполнен в формате проспективного когортного исследования, в которое включено 62 недоношенных ребенка. Диагноз БЛД установлен у 46 детей, из которых у 18 пациентов диагностирована легочная гипертензия.

Критериями невключения являлись наличие у детей врожденных пороков развития верхних и нижних дыхательных путей, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца (исключение составили дети, в анамнезе которых были данные об открытом артериальном протоке (ОАП), но на момент

мониторирования диагноз ОАП был снят), врожденной диафрагмальной грыжи, фенотипических признаков хромосомных аномалий, врожденной эндокринной патологии (врожденный гипотиреоз), наличие трахеостомы, судорог, подтвержденных на электроэнцефалографии, при отказе законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Проведены сбор анамнестических данных, проанализированы истории родов и истории болезней детей, проведены физикальный осмотр детей, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и скрининговое кардиореспираторное мониторирование сна в течение 4-6 часов. КРМ проводилось в 35-44 недель постменструального возраста (ПМВ) во время сна ребенка в отсутствие кислородной поддержки и рутинного мониторирования сатурации кислорода не менее 8 дней до момента исследования. Двенадцати обследуемым детям при достижении возраста 54–89 недель ПМВ повторно выполнены общий физикальный осмотр, ЭхоКГ и КРМ сна.

КРМ сна включало регистрацию назального потока воздуха, одного отведения электрокардиографии, движений грудной клетки и брюшной стенки, пульсоксиметрию. Клинически значимая десатурация определялась как снижение $\text{SpO}_2 \geq 3\%$ [Berry R.B. et al., 2012]. Апноэ определялись, как задержки дыхания продолжительностью два и более пропущенных вдоха, сопровождающихся снижением сатурации кислорода на 3% и более или пробуждением [Berry R.B. et al., 2012]. В ходе выполнения исследования зарегистрированы и проанализированы три вида апноэ и гипопноэ: центральное апноэ (ЦА) – одновременное прекращение дыхательных движений и потока воздуха в дыхательных путях (ДП); обструктивное апноэ (ОА) – отсутствие потока воздуха в ДП при сохранных дыхательных движениях; смешанное апноэ (СмА) – нарушение потока воздуха в ДП в сочетании с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений; гипопноэ – снижение потока воздуха $\geq 30\%$ от исходного, сопровождающееся неполным спадением верхних ДП.

При проведении КРМ сна рассчитаны и проанализированы следующие показатели: средняя и минимальная сатурации кислорода; процент времени от общего времени мониторирования, в течение которого показатели средней сатурации кислорода были $<90\%$ и $<80\%$; индекс десатурации (ИД); индексы десатурации $<90\%$; индексы десатураций $<5\%$, 5-9% и 10-20%; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ); индексы центрального, обструктивного, смешанного апноэ, гипопноэ; максимальная и средняя продолжительность эпизодов апноэ. Диагностически значимым у детей считается значение ИАГ и индекса обструктивных апноэ ≥ 1 событий в час. Проведена оценка наличия/отсутствия эпизодов периодического дыхания. Периодическое дыхание характеризуется наличием трех и более респираторных пауз длительностью 3 и более секунды, разделенных периодами дыхательной активности длительностью не более 20 секунд.

При проведении ЭхоКГ оценены следующие параметры: среднее давление в легочной артерии, наличие или отсутствие триkuspidальной регургитации, дилатации правого предсердия, гипертрофии и дилатации правого желудочка, признаков гемодинамической перегрузки правого желудочка. При проведении

ЭКГ оценивались следующие параметры: зубцы R, S, зубец P, комплекс QRS, сегмента ST и зубца T.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен в среде пакета Microsoft Office 2013 (15.0) с использованием программ PAST (PAST, 4.03, Великобритания), JASP (JASP Version 0.13.1, Нидерланды) и StatXact (Version 8, США). В них реализованы вычисления статистических оценок и критериев на основе алгоритмов ресемплинга – бутстреп и Монте-Карло. Основанные на них методы описательной и индуктивной статистики являются непараметрическими. Рассчитаны доверительные интервалы (ДИ), оценки всех показателей представлены в виде трех чисел: точечная оценка и значения границ 95%-ных ДИ в виде подстрочников. Для сравнения пары средних значений использовался стандартизованный размер эффекта по Коуэну (*SES*). Эффекты со значением $SES \geq 1$ рассматривались как клинически важные. Различия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). В качестве мер эффекта использован коэффициент сопряженности Крамера (*Cramer's V*). Его значения от 0 до 0,06 интерпретировали как практически несущественные, значения $> 0,17$ - очень существенные. Мета-анализ литературных источников выполнен с использованием программы *jamovi* (версия 1.6.23, Австралия).

Положения, выносимые на защиту

1. Более значимое снижение средней сатурации кислорода и больший процент времени, проведенный с $SpO_2 < 90\%$, частые эпизоды периодического дыхания и тенденция к возникновению эпизодов апноэ обструктивного генеза, сопровождающихся снижением сатурации кислорода $< 90\%$, более характерны для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, чем для недоношенных детей с БЛД, не осложненной легочной гипертензией, и недоношенных детей, не страдающих БЛД.

2. Для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией характерны эпизоды десатурации $< 90\%$ и более высокие показатели десатураций $< 5\%$ и число эпизодов десатурации $< 90\%$ в час.

3. У обследованных детей в динамике регистрируется снижение значений индекса апноэ/гипопноэ, индекса десатурации и числа эпизодов десатурации $< 10\%$.

4. Кардиореспираторное мониторирование сна у детей, родившихся недоношенными и страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, позволяет провести качественную диагностику нарушений дыхания во сне и оптимизировать продолжительность дополнительной кислородотерапии при ведении пациентов.

Степень достоверности и аprobация результатов

По материалам диссертации издана 21 публикация, из них 5 научных статей в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: швейцарско-российский симпозиум «Нарушения сна и сердце: время для совместных усилий» («Sleep disorders and the heart: time for a joint effort») (устный доклад, 26-28 октября 2016 года, Берн, Швейцария), конгресс европейского респираторного общества «ERS International Congress 2017» (постерный доклад, 9-13 сентября 2017 года, Милан, Италия), конференция «IPSA 2018» (устный доклад, 27-29 апреля 2018 года, Париж, Франция), VIII конгресс «EAPS 2020» (постерный доклад, 16-19 октября 2020 года, он-лайн), конгресс «EAP 2021» (постерный доклад, 22-25 апреля 2021 года, он-лайн), 8-ая и IX Российская молодежная школа-конференция с международным участием «Сон - окно в мир бодрствования» («Sleep: a window to the world of wakefulness») (устные доклады, 14-16 мая 2015 года, Москва и 16-17 декабря 2016 года, Санкт-Петербург), VII общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (устный доклад, 18-20 февраля 2021 года, он-лайн) и другие.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы проведен обзор литературы, разработан дизайн исследования, организован набор участников, выполнено кардиореспираторное мониторирование и расшифрованы записи монитора, обобщены и статистически проанализированы полученные данные, подготовлены научные статьи, подготовлены и представлены постерные и устные доклады на российских и международных конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками. Состоит из 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Указатель литературы включает 173 источника, из них 11 отечественных и 162 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованные дети разделены на три группы:

Группа 1 - дети, у которых бронхолегочная дисплазия не была диагностирована (группа без БЛД).

Группа 2 - дети, страдающие БЛД, не осложненной легочной гипертензией (группа БЛД).

Группа 3 - дети, страдающие БЛД, осложненной легочной гипертензией (группа БЛД+ЛГ).

В группе детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией преобладали мальчики, и она характеризовалась меньшим гестационным возрастом и массой тела при рождении, более низкими оценками по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения и более длительной кислородзависимостью и продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чем дети с БЛД, не осложненной ЛГ, и дети без БЛД (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных пациентов по группам

Параметры	без БЛД (n=16), M	БЛД (n=28), M	MD	SES	p	БЛД+ЛГ (n=18), M	MD* MD**	SES* SES**	p* p**
гестационный возраст, нед.	28,4 29,2 30,0	27,2 27,8 28,3	0,4 1,4 2,5	0,9	0,02	25,3 26,1 26,8	2,0 3,1 4,2* 0,8 1,7 2,7**	1,7* 1,1**	0,000001* 0,001**
масса тела при рождении, г	1010 1130 1300	930 1010 1090	-35 125 300	0,4	0,2	680 760 850	220 380 540* 14 250 380**	1,5* 1,2**	0,00001* 0,002**
оценка по шкале Апгар, 1 мин.	5,3 6,5 6,2	5,1 5,8 6,3	-0,1 0,7 1,3	0,1	0,5	4,0 4,9 5,5	0,6 1,7 2,4* 0,1 0,9 2,0**	1,3* 0,7**	0,004* 0,06**
оценка по шкале Апгар, 5 мин.	7,2 7,6 7,8	6,5 7,1 7,4	0,0 0,5 1,1	0,5	0,11	5,5 6,4 6,8	0,7 1,2 1,9* 0,1 0,8 1,5**	1,2* 0,6**	0,003* 0,05**
кислород- зависимость, сут.	6 9 17	39 46 53	-45 -37 -27	-2,2	0,000001	74 88 103	-95 -79 -65* -59 -42 -28**	-3,4* -1,7**	10 ⁻¹¹ * 10 ⁻⁸ **
длительность ИВЛ, сут.	2,0 4,0 7,0	14 17 22	-18 -13 -3	-1,4	0,028	29 39 59	-58 -35 -25* -45 -22 -12**	-1,6* -1,1**	0,000001* 0,0004**

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта, значимость различий: p<0,05, MD и SES - сравнение групп БЛД и без БЛД; p*<0,05, MD* и SES* - сравнение группы БЛД+ЛГ с группой без БЛД; p**<0,05, MD** и SES** - сравнение группы БЛД+ЛГ с группой БЛД

Данные кардиореспираторного мониторирования сна

Проведение КРМ сна позволило установить различия по респираторным параметрам между детьми исследуемых групп. Средняя сатурация кислорода у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ в среднем была на 4,3% ниже, чем у детей без БЛД, и на 3,1%, чем у детей, страдающих БЛД (Таблица 2).

Таблица 2 - Средняя сатурация кислорода в группах обследованных детей

Группы	Средняя SpO ₂ , M (95% ДИ)	Сравниваемые группы	MD	SES	p	
1 - без БЛД	97,3 97,7 98,2	1 – 2	0,3 1,2 2,2	0,6	0,13	
2 – БЛД	95,6 96,6 97,2	1 – 3	3,1 4,3 5,4	2,4	0,0000001	
3 – БЛД+ЛГ	92,3 93,4 94,5	2 – 3	1,8 3,1 4,5	1,4	0,000001	

Примечание: *M* – среднее, *MD* – разность средних, *SES* – стандартизированный размер эффекта

Проведена оценка минимальной сатурации кислорода в группах обследованных пациентов. Более низкие значения данного показателя имели дети, страдающие БЛД (₇₆81₈₃), и дети с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией (₇₇9₈₁), чем дети без БЛД (₈₄87₈₉): *p*=0,027, *SES*=0,7, *MD*=₂₆11 (при сравнении групп детей с БЛД и без БЛД) и *p*=0,015, *SES*=2,4, *MD*=₃₈11 (при сравнении групп детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и без БЛД). Статистически значимой разницы между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено (*p*=0,08, *SES*=0,2, *MD*=_{-3,4}1,5_{5,5}).

Дети с БЛД (независимо от наличия/отсутствия легочной гипертензии) проводили больший процент времени с SpO₂ <90% во время сна на момент проведения мониторирования, чем дети без БЛД (Таблица 3). Не получено статистически значимых отличий между сравниваемыми группами детей по проценту времени, которое дети провели с SpO₂ <80% во время сна.

Таблица 3 - Процент времени, проведенный обследованными детьми с $\text{SpO}_2 < 90\%$

Группы	Время с $\text{SpO}_2 < 90\%$, $M (95\% \text{ДИ})$	Сравниваемые группы	MD	SES	p	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Группа</th> <th>Процент времени (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>без БЛД</td> <td>~1</td> </tr> <tr> <td>БЛД</td> <td>~6</td> </tr> <tr> <td>БЛД+ЛГ</td> <td>~13</td> </tr> </tbody> </table>	Группа	Процент времени (%)	без БЛД	~1	БЛД	~6	БЛД+ЛГ	~13
Группа	Процент времени (%)													
без БЛД	~1													
БЛД	~6													
БЛД+ЛГ	~13													
1 - без БЛД	0,3 0,6 1,2	1 – 2	-9 -5 -3	-0,8	0,24									
2 – БЛД	4 6 10	1 – 3	-24 -16 -9	-1,3	0,0002									
3 – БЛД+ЛГ	10 16 24	2 – 3	-19 -10 -3	-0,9	0,005									

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта

Выявлено, что дети с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией статистически значимо отличались по значению индекса десатурации от детей без БЛД. Различий по данному признаку между детьми, страдающими БЛД, и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено. Также дети без БЛД не отличались от детей с БЛД, не осложненной ЛГ (Таблица 4).

Таблица 4 - Индекс десатурации в группах обследованных детей

Группы	ИД, соб./ч $M (95\% \text{ДИ})$	Сравниваемые группы	MD	SES	p	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Группа</th> <th>ИД (соб./ч)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>без БЛД</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>БЛД</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>БЛД+ЛГ</td> <td>~48</td> </tr> </tbody> </table>	Группа	ИД (соб./ч)	без БЛД	~20	БЛД	~35	БЛД+ЛГ	~48
Группа	ИД (соб./ч)													
без БЛД	~20													
БЛД	~35													
БЛД+ЛГ	~48													
1 - без БЛД	14 22 31	1 – 2	-28 -13 1	-0,5	0,37									
2 – БЛД	24 34 46	1 – 3	-48 -27 -10	-0,9	0,03									
3 – БЛД+ЛГ	35 48 67	2 – 3	-36 -13 4	-0,4	0,26									

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта

Дети с БЛД-ассоциированной ЛГ имели большее число эпизодов десатураций $<5\%$ ($18 23 31$ соб./ч) и $5-9\%$ ($15 22 34$ соб./ч) по сравнению с детьми без БЛД ($7 11 16$ соб./ч и $5 9 14$ соб./ч, соответственно) ($p=0,024$, $SES = -0,5$ и $p=0,05$, $SES = -0,9$, соответственно). Статистически значимых различий по данным параметрам между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено. Также не диагностировано значимых различий между сравниваемыми группами по числу эпизодов десатураций в пределах 10-20%.

Новорожденные с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией имели более высокое число событий десатураций в час, произошедших с $\text{SpO}_2 < 90\%$, чем дети без БЛД, но не отличались от детей с БЛД (Таблица 5).

Таблица 5 - Индекс десатурации при $\text{SpO}_2 < 90\%$ в группах обследованных детей

Группы	ИД при $\text{SpO}_2 < 90\%$, соб./ч, $M (95\% \text{ДИ})$	Сравниваемые группы	MD	SES	p	ИД, соб./ч
1 - без БЛД	1 2 7	1 – 2	-22 -10 -4	-0,6	0,28	
2 – БЛД	8 12 25	1 – 3	-39 -22 -13	-1,1	0,007	
3 – БЛД+ЛГ	15 25 42	2 – 3	-30 -12 0	-0,5	0,11	

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта

Проанализирована встречаемость эпизодов апноэ и их характеристики. Для выявления особенностей самих эпизодов апноэ у детей исследуемых групп использовались следующие параметры: максимальная и средняя длительность эпизодов апноэ, степень снижения SpO_2 или десатурация в момент события апноэ (разница между SpO_2 в начале апноэ и минимальным значением, которого она достигала в момент апноэ). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по значениям индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) не получено (Таблица 6).

Таблица 6 - Индекс апноэ/гипопноэ в группах обследованных детей

Группы	ИАГ, соб./ч $M (95\% \text{ДИ})$	Сравниваемые группы	MD	SES	p	ИАГ, соб./ч
1 - без БЛД	6 10 19	1 – 2	-14 -4 5	0,1	0,95	
2 – БЛД	9 15 24	1 – 3	-30 -11 0	0,4	0,62	
3 – БЛД+ЛГ	13 22 40	2 – 3	-24 -7 5	0,2	0,74	

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта

В таблице 7 представлены результаты сравнения числа эпизодов обструктивного апноэ (ОА) у групп обследованных детей. Видно, что 95%-ДИ для средних у всех сравниваемых групп перекрываются, следовательно, по этому показателю все три группы детей статистически неразличимы. Об этом же свидетельствуют высокие p -значения. Очевидно, что все три эффекта (разности

средних MD) следует признать клинически маловажными: значения SES не превышают значение $SES = 1$ ($SES_{1-0} = 0,1$; $SES_{2-0} = 0,5$ и $SES_{2-1} = 0,6$).

Таблица 7 - Индекс обструктивного апноэ в группах обследованных детей

Группы	OA, соб./ч M (95% ДИ)	Сравниваемые группы	MD	SES	p	OA, соб./ч
1 - без БЛД	0,1 0,2 0,7	1 – 2	-0,3 0,0 0,4	-0,1	1,00	
2 – БЛД	0,1 0,3 0,6	1 – 3	-2,4 -0,9 0,0	-0,5	0,16	
3 – БЛД+ЛГ	0,4 1,1 2,8	2 – 3	-2,5 -0,8 0,0	-0,6	0,11	

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта

Диагностически значимым числом эпизодов апноэ обструктивного генеза принято считать ≥ 1 событий в час. В проведенном исследовании пять (28%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ имели индекс OA ≥ 1 событий/час и у них наблюдались высокие значения данного показателя: 1,1; 1,3; 2,5; 5,8 и 8,6/час. У четверых (4%) детей с БЛД зарегистрированы эпизоды обструктивного апноэ ≥ 1 события/час: 1,0; 1,5; 1,8 и 1,9. У двоих (12,5%) детей без БЛД данный показатель был больше диагностически значимого числа (1,0 и 2,0, соответственно).

Эпизоды апноэ обструктивного генеза, длиющиеся >10 секунд, зарегистрированы у 3 (11%) детей с БЛД, 3 (17%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и у одного пациента без БЛД. Однако эпизоды обструктивного апноэ длительностью >10 секунд, сопровождавшиеся брадикардией <100 ударов в минуту и десатурацией $\geq 3\%$ (клиническое определение эпизода апноэ), зарегистрированы только у двоих детей (оба ребенка, страдающие БЛД, не осложненной ЛГ).

По встречаемости эпизодов апноэ смешанного и центрального генеза группы статистически не различались. При анализе встречаемости эпизодов клинически значимых гипопноэ и средней и максимальной продолжительности эпизодов апноэ сравниваемые группы статистически не различались. Отсутствие статической значимости может быть обусловлено широким диапазоном значений у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ.

Тринадцать (71%) пациентов с БЛД-ассоциированной ЛГ имели эпизоды периодического дыхания, у девяти из них они сопровождались падением сатурации кислорода ниже 90% во время сна. Аналогичные эпизоды с падением сатурации кислорода наблюдались у 17 человек (56%) с БЛД и у 4 пациентов (27%) у детей без БЛД (Таблица 8). Отмечается тенденция к появлению эпизодов периодического дыхания у детей, страдающих БЛД, в сравнении с детьми без БЛД.

Таблица 8 - Встречаемость периодического дыхания в группах обследованных детей

Группы	ПД		Доля ПД, % (95% ДИ)	Сравниваемые группы	Разность долей, %	<i>p</i>	<i>Cramer's V</i>
	нет	есть					
1 - без БЛД	12	4	10 27 40	1 – 2	-9 29 53	0,063	0,05 0,30 0,58
2 – БЛД	11	17	37 56 73	1 – 3	4 44 67	0,024	0,16 0,35 0,70
3 – БЛД+ЛГ	5	13	49 71 87	2 – 3	-12 15 40	1,00	-0,18 0,10 0,39

Примечание: *Cramer's V* – коэффициент Крамера

Всем обследуемым детям в 35-44 недель ПМВ во время пребывания в стационаре выполнено скрининговое ЭхоКГ исследование. По данным ЭхоКГ среднее расчетное давление в легочной артерии у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ составило 36 42 47 (95% ДИ) мм.рт.ст. У семи (39%) детей этой группы выявлена умеренная гипертрофия правого желудочка, у 4 (22%) детей - дилатация правых отделов сердца, у 18 (100%) пациентов - трикуспидальная регургитация 1 степени.

Проанализированы данные рутинной электрокардиографии у детей, выполненной во время нахождения в стационаре. У четырех детей без БЛД, троих детей с БЛД и троих детей с БЛД-ассоциированной ЛГ диагностированы синусовая тахикардия и/или неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Вероятно, синусовая тахикардия связана с беспокойством ребенка во время выполнения ЭКГ.

Динамика кардиореспираторных показателей у обследованных детей

Двенадцати недоношенным детям выполнены КРМ сна и ЭхоКГ в динамике: 4 детей с БЛД-ассоциированной ЛГ, 1 ребенок без БЛД, 7 детей, страдающих БЛД. КРМ проходило в домашних условиях в течение 4-12 часов. Во время КРМ дети находились без кислородной поддержки и рутинного мониторирования сатурации кислорода.

По результатам мониторирования средняя сатурация кислорода у большинства обследуемых детей была удовлетворительной в оба возрастных периода и статистически значимых различий получено не было ($p=0,31$, $MD=1,0$, $SES=0,4$). Отмечается положительная динамика ИД и показателей десатурации в пределах 20% (Таблица 9).

Таблица 9 - Динамика средней сатурации кислорода и индекса десатурации у обследованных детей

Показатель	36-56 недель ПМВ (n=12)	54-89 недель ПМВ (n=12)	36-56 недель ПМВ (n=12)	54-89 недель ПМВ (n=12)	$MD = M_2 - M_1$	SES	<i>p</i>
	min- max	min- max	M_1	M_2			
SpO ₂ , %	89-99	92-99	94 95 97	95 96 97	-3 -1 1	-0,3 0,3 0,9	0,31
миним. SpO ₂ , %	68-92	67-93	75 79 83	79 84 88	-11 -5 1	-0,1 0,5 1,1	0,10
ИД, событий/час	2-105	0,3-22	19 36 53	2 7 11	12 30 48	0,3 1,0 1,7	0,0043
десатурация <5%, событий/час	2-31	0-17	10 16 21	2 5 8	4 11 18	0,3 1,0 1,8	0,0065
десатурация 5-9%, событий/час	2-47	0-6,6	5 13 22	0,7 2 3	3 12 21	0,2 0,9 1,6	0,014
десатурация 10- 20%, событий/час	0-32	0-1,1	0,4 4 10	0,0 0,2 0,4	-2,23,9 _{10,1}	-0,2 0,4 1,0	0,19
время, проведенное с SpO ₂ <90%, %	0-84	0-12	2 16 32	0,1 2 4	-3 14 32	-0,1 0,5 1,2	0,099
время, проведенное с SpO ₂ <80%, %	0-18	0-0,4	0,1 3 6	0,0 0,07-1,4	-1,3 2,2 5,7	-0,2 0,4 1,0	0,18

Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизованный размер эффекта

Диагностировано снижение значений индекса апноэ/гипопноэ и индекса обструктивного апноэ у обследуемых детей в динамике. Различий по средней и максимальной длительности эпизодов апноэ и встречаемости апноэ центрального и смешанного генеза не получено (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика индекса апноэ/гипопноэ у обследованных детей

Показатель	36-56 недель ПМВ (n=12)	54-89 недель ПМВ (n=12)	36-56 недель ПМВ (n=12)	54-89 недель ПМВ (n=12)	$MD = M_2 - M_1$	SES	p
	min- max	min- max	M_1	M_2			
ИАГ, событий/час	0-75	0-4,3	3 14 27	0,5 1,2 2,0	-1 12 25	0,0 0,6 1,2	0,072
гипопноэ, событий/час	0-73	0-3,6	1 11 24	0,1 0,7 1,3	-3 10 23	-0,1 0,5 1,1	0,11
ЦА,событий/час	0-4,4	0-1,5	0,4 1,1 1,9	0,3 0,6 0,9	-0,6 0,3 1,3	-0,4 0,2 0,8	0,48
ОА,событий/час	0-6	0-0	0,1 0,7 1,7	0,0 0,0 0,0	-0,3 0,8 1,8	-0,1 0,5 1,1	0,13
СmA, событий/час	0-2,4	0-0	0,0 0,3 0,8	0,0 0,0 0,0	-0,1 0,3 0,8	-0,1 0,5 1,1	0,13
максимальная длительность апноэ, сек	0-30	0-24	9 14 18	6 10 14	-0,5 4,6 9,8	0,0 0,6 1,2	0,072
средняя длительность апноэ, сек	0-13	0-11	4 6,5 8	4 6,4 9	-2,6 0,4 3,4	-0,5 0,1 0,7	0,76
Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизованный размер эффекта							

У восьми детей при первом исследовании зарегистрировано большое число эпизодов гипопноэ и апноэ центрального генеза во время периодического дыхания. При повторном обследовании эпизоды ПД диагностированы только у одного ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией ($p=0,016$, $SES=1,3$).

При проведении ЭХоКГ в динамике не зарегистрировано повышение среднего давлений в легочной артерии выше нормы у детей, не страдавших легочной гипертензией. У четырех детей с БЛД-ассоциированной ЛГ среднее расчетное давление составило 13, 26,3, 33 и 44 мм.рт.ст., соответственно.

Выводы

- Недоношенные дети, страдающие БЛД-ассоциированной легочной гипертензией и имеющие удовлетворительные значения сатурации кислорода во время бодрствования, отличаются более значимым снижением средней сатурации кислорода и процентом времени, проведенном с $SpO_2 <90\%$, а также имеют более

высокие индекс десатурации <5% и число эпизодов десатурации <90% в час, по сравнению с детьми с БЛД, не осложненной легочной гипертензией, и недоношенными детьми без БЛД, что свидетельствует о сохранении гипоксии во время сна.

2. Значения средней сатурации кислорода, процент времени, проведенный с SpO_2 <90%, индекс десатурации <5% и число эпизодов десатурации <90% в час во время сна не отличались у недоношенных детей без анамнеза БЛД и детей с БЛД, не осложненной легочной гипертензией.

3. У детей, страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, отмечалась тенденция к увеличению частоты эпизодов апноэ обструктивного генеза и встречаемости периодического дыхания по сравнению с детьми без БЛД и детьми с БЛД, не осложненной легочной гипертензией. Причем только у детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией эти эпизоды сопровождались интермиттирующей гипоксией.

4. Показана положительная динамика кардиореспираторных параметров в виде увеличения значений средней сатурации кислорода, снижения индекса десатураций и индекса апноэ/гипопноэ, событий периодического дыхания в течение первого года жизни у недоношенных детей с БЛД, что может быть обусловлено ростом легочной паренхимы и созреванием респираторного контроля.

5. Скрининговое кардиореспираторное мониторирование во время сна позволило оценить уровень оксигенации в течение длительного времени и обнаружить персистирующую гипоксию во время сна у пациентов с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, несмотря на удовлетворительный уровень сатурации кислорода во время бодрствования. Сохранение гипоксических эпизодов во время сна способствует пролонгированию БЛД-ассоциированной легочной гипертензии.

6. Детям с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, не нуждающимся в кислородотерапии во время бодрствования, показано динамическое кардиореспираторное мониторирование и дополнительная кислородотерапия во время сна для профилактики эпизодов гипоксии.

Практические рекомендации

1. Недоношенным детям, страдающим БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, показано проведение кардиореспираторного мониторирования сна после отмены дополнительной кислородотерапии до выписки из стационара с целью выявления эпизодов апноэ, определения их характера, оценки оксигенации и причин эпизодов десатурации для дифференцированного подхода к выбору оптимальных сроков дополнительной кислородотерапии на период сна.

2. Недоношенным детям, страдающим БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, с подтвержденной полисомнографическими методами средней сатурацией кислорода <94-95% показана дополнительная кислородотерапия во время сна.

3. На амбулаторном этапе выхаживания полисомнографические исследования показаны детям с тяжелым и среднетяжелым течением БЛД, осложненной легочной гипертензией, для решения вопроса о продолжении дополнительной кислородной терапии, а также при персистировании ЛГ, недостаточных весовых прибавках (в отсутствии причин, связанных с питанием).

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соломаха, А.Ю. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов, Ю.В. Свириев // **Педиатр.** – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 5–10 (**ВАК**).
2. Соломаха, А.Ю. Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов, Ю.В. Свириев // **Педиатр.** – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 16–23 (**ВАК**).
3. Соломаха, А.Ю. Динамика кардиореспираторных и эхокардиографических показателей у детей первого года жизни, страдающих бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Г.И.Образцова, Ю.В.Свириев, Д.О.Иванов // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** - 2019. - Т. 7. - № 1. - С. 31–37 (**ВАК**).
4. Трапезникова, А.Ю. Нарушения дыхания во сне и БЛД-ассоциированная легочная гипертензия у недоношенных детей / А.Ю.Трапезникова, Н.А.Петрова, Г.И.Образцова, Ю.В.Свириев, Е.В.Бойцова, Д.О.Иванов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20. - №6. - С. 135–142 (**SCOPUS Q3**).
5. Соломаха, А. Ю. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп / А.Ю. Соломаха, Н. А. Лисовская, М. В. Бочкирев, Л. С. Коростовцева, Н. А. Петрова, Г. И. Образцова, Ю. В. Свириев // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** - 2020. – Т. 106. - № 1. - С. 31–43 (**СА (pt)**).
6. Соломаха, А.Ю. Диагностика нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией методом кардиореспираторного мониторирования / А.Ю. Соломаха, Е.А. Курзина, Л.С. Коростовцева // Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии. – 2015. – С.298-299.
7. Соломаха, А.Ю. Применение кардиореспираторного мониторирования для диагностики нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха // В сборнике тезисов VI Международного молодежного медицинского конгресса ПСПбГМУ им.Павлова - 2015. – С.272.
8. Соломаха, А.Ю. Применение кардиореспираторного мониторирования для диагностики нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с

- бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов и др. // В сборнике тезисов конференции «Сон - окно в мир бодрствования: конф. - 2015.
9. Соломаха, А.Ю. Кардиореспираторное мониторирование для диагностики нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовке к здоровому материнству и детству: конф. – 2016. – С.35-36.
 10. Соломаха, А.Ю. Оценка нарушений дыхания у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов и др. // Сборник тезисов Аллергологические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2016: конф. – 2016. – С.49-50.
 11. Соломаха, А.Ю. Применение кардиореспираторного мониторирования на втором этапе выхаживания недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Л.С. Коростовцева, Н.А. Петрова // Сборник тезисов конференции Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике: конф. - 2016. – С.285.
 12. Соломаха, А.Ю. Применение кардиореспираторного мониторирования для диагностики нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, И.А. Леонова, Н.А. Петрова Н.А. и др. // Здоровая женщина – здоровый новорожденный: конф. – 2016. – С. 39.
 13. Пахно, Л.С. Особенности кардиореспираторного мониторирования у детей до 1 года, родившихся недоношенными, с приобретенной бронхолегочной дисплазией / Л.С. Пахно, А.Ю. Соломаха // XI ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов: конф. – 2017. – С.114.
 14. Свириев, Ю.В. Нарушения сна и дыхания во сне – фактор риска развития сосудистых заболеваний и заболеваний нервной системы нарушения дыхания во сне в разных возрастных категориях / Ю.В. Свириев, А.Ю. Соломаха, Н.А. Лисовская, Л.С. Коростовцева, М.В. Бочкарев, Н.А. Петрова, Г.И. Образцова // Интегративная неврология. Нейродегенерация и десинхроноз: конф. – 2017. – С.54
 15. Соломаха, А.Ю. Клиническое значение кардиореспираторного мониторирования недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов Д.О. и др. // Сон – окно в мир бодрствования: конф. – 2017. – С.64-66.
 16. Соломаха, А.Ю. Диагностика нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с помощью кардиореспираторного мониторирования / А.Ю. Соломаха, Н.А. Петрова, Д.О. Иванов Д.О. и др. // Традиции и инновации петербургской педиатрии: конф. – 2017. – С.203.
 17. Соломаха, А.Ю. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией / А.Ю. Соломаха //

- VII Международный молодежный медицинский конгресс: конф. – 2017. – С.287-288.
- 18.Solomakha, A. Breathing disorders during sleep in premature infants with broncopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension / A. Solomakha, N. Petrova, D Ivanov. et al. // European Respiratory Journal 50. - 2017. – Suppl. 61. - P.3339.
- 19.Antipov, A. Sleep related breathing disorders in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension / A.Antipov, D.Ivanov, A.Solomakha, N.Petrova, E.Boytsova, V.Novikova // The 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies.-2020.-P.2168-2170.
- 20.Соломаха, А.Ю. Особенности нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной лёгочной гипертензией / А. Ю. Соломаха, Д.О. Иванов, Н.А. Петрова, Ю.В. Свириев // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: конф. – 2021. – С.85-86.
- 21.Solomakha, A. Episodes of periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension / A.Solomakha, N.Petrova, D.Ivanov, E. Boytsova // EAP2021 Congress and MasterCourse. – 2021. – P.649-650.