

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТРАПЕЗНИКОВА

Анна Юрьевна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Иванов Дмитрий Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные представления о бронхолегочной дисплазии	13
1.2 БЛД-ассоциированная легочная гипертензия	18
1.3 Диагностика БЛД-ассоциированной легочной гипертензии	26
1.4 Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Группы обследованных пациентов	40
2.2 Методы клинического и инструментального обследования	41
2.3 Кардиореспираторное мониторирование сна	43
2.4 Методы статистической обработки данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов	48
3.2 Течение неонатального периода и сопутствующая патология у обследованных пациентов	52
3.3 Акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных детей	56
3.4 Данные кардиореспираторного мониторирования сна	61
3.4.1 Сатурация кислорода у обследованных детей	61
3.4.2 Индекс десатурации у обследованных детей	65
3.4.3 Эпизоды апноэ и периодического дыхания у обследованных детей	69
3.5 Эхокардиографические показатели и данные электрокардиографии у обследованных детей	76
3.6 Динамика кардиореспираторных и эхокардиографических показателей у обследованных детей	77
3.7 Встречаемость БЛД-ассоциированной легочной гипертензии: мета-анализ	80
3.8 Клинические примеры	87

3.8.1 Клинический пример №1	87
3.8.2 Клинический пример №2	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношенными, является бронхолегочная дисплазия (БЛД) [163, 169]. Ранее причина формирования БЛД рассматривалась с точки зрения повреждения паренхимы легочной ткани [113]. В настоящее время растет понимание вклада нарушения роста и ремоделирования легочных сосудов в развитие данной патологии. Изменения сосудов могут привести к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легких, что способствует развитию компенсаторной гипертрофии правого желудочка и появлению клинических признаков легочной гипертензии (ЛГ) [45]. Примерно у 25% детей с диагностированной среднетяжелой или тяжелой степенью БЛД развивается ЛГ [123, 172]. Наличие легочной гипертензии заметно влияет на клинические исходы. По данным литературы заболеваемость и смертность детей в возрасте до 12 месяцев, страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, составляет 23–40% [1, 3, 4, 157].

Узкий просвет дыхательных путей из-за их малого диаметра, развитие мышечной гипотонии, которая в последующем способствует возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение длительного временного интервала, приводящее к развитию воспаления и вследствие этого сужению ВДП, незрелый контроль дыхания, характерные для недоношенных детей, способствуют появлению интермиттирующих (периодических) гипоксемических эпизодов, проявляющихся во время событий апноэ и периодического дыхания (ПД), и, как следствие, частых изменений сатурации кислорода.

В настоящее время считается, что наличие эпизодов периодического дыхания и апноэ у детей, родившихся недоношенными, в возрасте до 28 суток жизни является физиологическим и не требует терапевтической коррекции. Хотя единичные непродолжительные десатурации, происходящие во время эпизодов апноэ, встречаются у детей первого года жизни, до сих пор неизвестно, способны ли они оказывать негативное влияние на течение бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии.

В крупных зарубежных детских клиниках проводят полисомнографическое исследование с целью диагностики нарушений дыхания во сне. Хотя существуют и другие методы диагностики нарушений дыхания во сне, данный метод обладает неоспоримыми преимуществами, поскольку позволяет исследователям одномоментно оценить взаимодействие различных физиологических параметров в длительном временном интервале. Использование данного исследования у детей первых трех лет жизни позволяет провести комплексную диагностику нарушений дыхания во сне, дифференцировать вид эпизодов апноэ, необходимых для индивидуального подхода к терапии. В российских детских клиниках полисомнографическое исследование, как рутинный метод диагностики, в настоящее время практически не применяют.

Проблема нарушений дыхания во сне у детей, родившихся раньше срока, давно привлекает внимание зарубежных исследователей, однако накоплено недостаточно данных об особенностях нарушений дыхания во сне у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, осложненной легочной гипертензией. Персонализированный подход оказания помощи данной категории пациентов является актуальным и имеет высокую клиническую значимость.

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 мониторингирования для диагностики нарушений дыхания во сне у детей с бронхолегочной дисплазией и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.
4. На основании результатов скринингового кардиореспираторного мониторингирования 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 $SpO_2 < 90\%$, более высокие показатели индекса десатурации и большее число десатураций в пределах 10%. В этой группе пациентов отмечается 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 мониторинга 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 персонализировано подходить к лечению,

способствуя уменьшению количества осложнений. Показана возможность использования кардиореспираторного мониторинга 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 мониторинга (КРМ) сна, проведенном детям на сроке 35-44 недель постменструального возраста (ПМВ).

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 ребенка из общего числа участвующих в исследовании детей. Из них диагноз бронхолегочная дисплазия установлен у 46 детей. У 18 детей со среднетяжелой и тяжелой степенью БЛД диагностирована легочная гипертензия. У шестнадцати обследуемых детей БЛД не диагностирована. Двенадцати обследуемым детям выполнено повторное КРМ сна в возрасте 54-89 недель ПМВ.

Определены особенности кардиореспираторных параметров у исследуемых групп, проведен сравнительный анализ между группами пациентов, оценена

динамика кардиореспираторных параметров в течение первого года жизни исследуемых пациентов.

Перед началом исследования законным представителям детей предложено ознакомление с порядком проведения кардиореспираторного мониторинга и необходимыми условиями участия. Подписана форма информированного согласия на проведение КРМ. Анализ литературы выполнен с использованием отечественных и зарубежных текстовых баз данных медицинских и биологических публикаций. Используются современные методы обработки информации и статистического анализа для выполнения научной работы.

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 недоношенные дети, не страдающие 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 апробация работы

По материалам диссертации издана 21 публикация, из них 5 статей в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

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 международной педиатрической академии сна «IPSA 2018» (устный доклад, 27-29 апреля 2018 года, Париж, Франция), VIII конгресс европейской академии педиатрических обществ «EAPS 2020» (постерный доклад, 16-19 октября 2020 года, он-лайн), конгресс Европейской Академии педиатрии «ЕАР 2021» (постерный доклад, 22-25 апреля 2021 года, он-лайн), VI Международный молодежный медицинский конгресс ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России секция «Педиатрия» (устный доклад, 2-4 декабря 2015 года, Санкт-Петербург), VII Международный молодежный медицинский конгресс ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России секция «Педиатрия» (устный доклад, 6-8 декабря 2017 года, Санкт-Петербург), 8-ая Российская молодежная школа-конференция с международным участием «Сон - окно в мир бодрствования» («Sleep: a window to the world of wakefulness») (устный доклад, 14-16

мая 2015 года, Москва), конкурс молодых ученых в рамках IX ежегодного Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (устный доклад, 23-25 ноября 2016 года, Москва), VIII научно-практическая конференция «Аллергологические и иммунопатологические заболевания в педиатрической практике» (постерный доклад, 16-17 декабря 2016 года, Санкт-Петербург), IX Российская молодежная школа-конференция с международным участием «Сон – окно в мир бодрствования» (устный доклад, 16-18 марта 2017 года, Москва), всероссийский форум «Сон-2016» (устный доклад, 18-20 марта 2016 года, Москва), 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).

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

Диссертационное исследование выполнено на 130 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками. Состоит из 4 глав: обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов,

обсуждения полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы содержит 173 источника, из которых 11 отечественных и 162 зарубежных.

Внедрение в практику

Результаты работы используются на практических занятиях на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Также результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о бронхолегочной дисплазии

В настоящее время серьезной проблемой здравоохранения является преждевременное рождение детей, которое способствует значительному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире. Осложнения, которые возникают вследствие преждевременного рождения, являются основными причинами неонатальной смертности [37]. Также они занимают второе место в качестве причин смерти детей в возрасте до 5 лет, уступая место лишь пневмонии [37].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является самой распространенной хронической респираторной патологией у детей, родившихся недоношенными, и в 45% случаев встречается у детей с малым гестационным возрастом и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром и инфекции перинатального периода [97, 117, 161]. В соответствии с клиническими рекомендациями «Ведение детей с бронхолегочной дисплазией» (редакции 2016 года) бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, получающих кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или с нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [2].

Согласно классификации бронхолегочной дисплазии Американского торакального общества (ATS) и Российского респираторного общества, выделяют

несколько клинических форм БЛД (классическая и новая БЛД недоношенных, БЛД доношенных), рассматриваемых как отдельные фенотипы болезни [19]. Также по тяжести заболевания выделяют легкую, среднюю и тяжелую формы БЛД (Таблица 1) [91].

Таблица 1 – Критерии диагностики БЛД

Гестационный возраст	Менее 32 недель	32 недели и более
критерии диагноза БЛД	Терапия кислородом в течение 28 и более дней	
время оценки степени тяжести БЛД	36 недель ПМВ или выписки домой (что наступит раньше)	56 день жизни или выписки домой (что наступит раньше)
легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 недель ПМВ или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке
среднетяжелая БЛД	Дополнительный кислород с $FiO_2 < 30\%$ в 36 недель ПМВ или при выписке	Дополнительный кислород с $FiO_2 < 30\%$ на 56 день или при выписке
тяжелая БЛД	Дополнительный кислород с $FiO_2 > 30\%$ и/или positive pressure ventilation (дыхание с положительным давлением, PPV), самостоятельного дыхания с постоянным положительным давлением через носовые канюли (Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)) в 36 недель ПМВ или при выписке	Дополнительный кислород с $FiO_2 > 30\%$ и/или PPV, NCPAP на 56 день или при выписке

В Европе заболеваемость бронхолегочной дисплазией колеблется от 4% до 56% у детей в зависимость от сроков рождения (≥ 31 недель гестации и ≤ 26 недель гестации, соответственно) [166]. Неонатальное научное сообщество The NICHD (The

National Institute of Child Health and Human Development, США) информирует, что примерно 68% новорожденных с гестационным возрастом <29 недель и массой тела при рождении 400-1500 граммов развивают бронхолегочную дисплазию [160]. Вероятность развития БЛД возрастает со степенью недоношенности и достигает 25-35% у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [78]. При рождении детей с гестационным возрастом ≤ 29 недель и с массой тела <750 граммов частота формирования БЛД составляет 65 - 67%. В то же время рождение детей с гестационным возрастом >32 недель и массой тела >1250 граммов БЛД диагностируется лишь в 1 - 3,6% случаев [11].

Однако даже у здоровых женщин с низким риском наступления преждевременных родов можно ожидать рождение ребенка раньше срока. Так, проведенное под руководством ВОЗ многоцентровое исследование 1387 беременных женщин, в ходе которого посредством серийных ультразвуковых обследований производилась оценка роста плода, показало, что процент наступления преждевременных родов колеблется от 3,6% в Германии до 14,7% в Египте [100]. Все обследуемые женщины имели низкий фактор риска преждевременных родов и благополучные социально-бытовые условия жизни.

Для детей грудного и дошкольного возраста, родившихся недоношенными и имеющими в анамнезе бронхолегочную дисплазию, характерны отставание в психомоторном развитии [110], задержка речевого развития и когнитивные нарушения [164], снижение легочной функции [76, 101], увеличение частоты обструкций дыхательных путей в возрасте 18 лет [109], и кардиореспираторной адаптации [48], чем для их сверстников без анамнеза БЛД [106, 164].

Со времени первого описания бронхолегочной дисплазии в 1960-х годах [129] произошло изменение понимания этиологии и патогенеза заболевания. Достижения в области неонатальной реанимации, использование кортикостероидов и экзогенного сурфактанта привели к выживанию младенцев с более низкой массой тела и меньшим гестационным возрастом. В современных условиях до 75% детей, страдающих БЛД,

родились в возрасте 28 недель гестации с массой тела менее 1000 граммов. Также произошло изменение гистологической и клинической картины данной патологии, что нашло отражение в терминологии, и в 2001 году Jobe A.H. и Bancalary E. предложили определение такой формы заболевания как «новая» БЛД [91]. Ее отличиями являются более низкая степень дыхательных расстройств и тяжесть респираторного дистресс-синдрома (РДС), минимальные рентгенологические изменения легочной ткани и возможность применение вдыхаемой смеси с более низким процентом кислорода и среднего давления в дыхательных путях [2]. Для гистологической картины при «новой» форме БЛД характерно редкое повреждение респираторного эпителия, слабо выраженные утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей и фиброз межалвеолярных перегородок и перибронхиальных зон, дисморфизм артерий, снижение числа и размера альвеол.

Применение высоких концентраций дополнительного кислорода и «жестких параметров» ИВЛ в течение длительного временного интервала в период до использования препаратов сурфактанта в клинической практике приводило к развитию баротравмы легких и тяжелым повреждениям легочной ткани. В исследованиях описаны нарушения респираторного эпителия в виде гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, чередование ателектазов с эмфизематозно расширенными участками легких, выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей, диффузная фибропролиферация, гипертензивное ремоделирование легочных артерий и снижение альвеоляризации и, как следствие, уменьшение дыхательной поверхности [78, 159].

Воздействие в течение продолжительного времени повреждающих структуру легкого инвазивных мер приводит к длительному сохранению изменений со стороны структуры легочной ткани, включающих чередующиеся области гиперэкспансии и ателектаза, фиброз альвеолярной перегородки различной степени выраженности, фиброз подслизистой бронхов, мышечную гиперплазию и развитие легочной гипертензии [17, 18].

В ранее проведенных исследованиях, проанализировавших связь гистологического описания изменений легочной ткани и морфометрических особенностей при БЛД, выявлено заметное снижение общего альвеолярного числа. Кроме того, не было признаков нового альвеолярного роста на периферии долек, а структура эластичных волокон была патологической и сохранялась таковой до пожилого возраста [18]. Также при БЛД наблюдается аномальная капиллярная сосудистая сеть с более низкой, чем обычно, плотностью капилляров и дисморфными паттернами сосудистой организации [49]. Эти гистологические данные показывают, что нарушение альвеоляризации является общим для всех форм БЛД как «старых», так и «новых». Следовательно, это характерная патофизиологическая особенность БЛД. Улучшения в уходе за новорожденными привели к тому, что некоторые из этих поражений стали менее частыми: поражения дыхательных путей в настоящее время не наблюдаются, а фиброз перегородки обнаруживается в меньшем количестве случаев.

Однако повреждение паренхимы легочной ткани является не единственной причиной формирования бронхолегочной дисплазии. В настоящее время растет понимание вклада нарушения роста и ремоделирования легочных сосудов в развитие данной патологии. Методом катетеризации сердца у детей с БЛД обнаружены выраженные бронхиальные и другие легочные коллатеральные сосуды и внутрилегочные артериовенозные анастомозы. Ввиду того, что диаметр коллатеральных сосудов чаще всего небольшой, появление коллатералей с более крупным диаметром может способствовать значительному шунтированию кровотока и приводить к развитию отека легких, что в дальнейшем потребует повышение фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2). Полагают, что у пациентов с БЛД такие артериовенозные анастомозы могут способствовать развитию гипоксемии, вторичного спазма и приводить к ремоделированию легочных сосудов [28].

1.2 БЛД-ассоциированная легочная гипертензия

Сосудистые изменения могут привести к повышению легочного сопротивления и давления в легких, что в свою очередь способствует развитию компенсаторной гипертрофии правого желудочка и появлению клинических признаков легочной гипертензии (ЛГ). Легочная гипертензия является грозным и трудно диагностируемым осложнением БЛД.

Согласно современному определению, легочная гипертензия у детей диагностируется при значении среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм. рт. ст., определяемого в покое, используя метод катетеризации сердца, у доношенных детей 3 месяцев и старше [8, 15]. В настоящее время отсутствуют критерии диагностики легочной гипертензии для детей, родившихся недоношенными.

Следует отметить, что легочная гипертензия классифицируется Всемирной организацией здравоохранения на 5 подтипов в соответствии с патологическими и клиническими особенностями и стратегиями лечения [155]. Однако данная классификация основана на определении легочной гипертензии у взрослых и не учитывает особенности и гетерогенность данного заболевания у новорожденных и детей старшего возраста, а также многофакторный механизм, способствующий развитию данного заболевания.

В 2011 году в Панаме рабочей группой по педиатрии Института исследования легочных сосудов (The Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI)) предложена альтернативная классификация легочной гипертензии, охватывающая 10 категорий (причин), перечисленных в порядке встречаемости, которые могут быть более релевантными для определения легочной гипертензии у новорожденных и детей. Легочная гипертензия, возникшая вследствие БЛД, рассматривается как отдельное заболевание, что подчеркивает многофакторный генез поражения сосудов легких у пациентов с БЛД [42].

В неонатальном периоде встречаются два типа легочной гипертензии: персистирующая легочная гипертензия новорожденного (ПЛГН) и БЛД-ассоциированная легочная гипертензия. Сразу после рождения происходит гемодинамическая перестройка в результате быстрого повышения легочного и системного парциального давления кислорода после первых вдохов ребенка. При этом гипоксическая вазоконстрикция, характеризующая легочное сосудистое русло плода, при повышении парциального давления и насыщения кислородом начинает уменьшаться, легочный кровоток увеличивается, а поток через артериальный проток и овальное отверстие снижается. Артериальный проток и овальное отверстие в течение первых часов-суток перестают функционировать, и формируется малый круг кровообращения. Отсутствие снижения легочного сосудистого сопротивления сразу после родов приводит к продолжению шунтирования крови справа налево через артериальный проток и овальное отверстие, что способствует сохранению высокого сопротивления и давления в системе легочной циркуляции и ведет к развитию патологического состояния, называемому персистирующей легочной гипертензией новорожденного (ПЛГН) [168]. Частота встречаемости данной патологии составляет 1-2 случая на 1000 живорожденных младенцев, в основном у младенцев, родившихся недоношенными [86, 88]. ПЛГН связана с высоким риском неблагоприятного исхода: 5-летняя выживаемость составляет примерно 90%, неврологические нарушения диагностируются у 15-25% пациентов [32, 88].

Многие факторы риска для легочной гипертензии совпадают с факторами риска для бронхолегочной дисплазии [39, 50, 98]. Многовариантный анализ не выявил каких-либо факторов риска, которые являются уникальными для легочной гипертензии. Фактически причины, способствующие развитию легочной гипертензии плохо изучены, и до сих пор ведутся споры относительно данной проблемы. В ряде исследований делается вывод о том, что серьезность БЛД не всегда связана с более высокой частотой развития легочной гипертензии [98], тогда как в других документах сообщается, что тяжелые формы БЛД с большей вероятностью способствуют

развитию легочной гипертензии [35]. Таким образом, связь между степенью тяжести БЛД и развитием легочной гипертензии требует дальнейших исследований.

Выделяют несколько групп риска развития легочной гипертензии при БЛД: 1) младенцы, родившиеся недоношенными, с диагностированной персистирующей легочной гипертензией, которым необходимо проведение ИВЛ и дотация кислорода с FiO_2 более 30% на седьмые сутки жизни и в дальнейшем; 2) дети, гестационный возраст которых при рождении составляет менее 26 недель; 3) новорожденные, рожденные от матерей, перенесших во время беременности следующую патологию: эклампсия, олигогидромнион, а также задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) гипотрофического варианта; 4) дети, страдающие средне-тяжелым и тяжелым течением БЛД; 5) новорожденные, перенесшие пневмонию и сепсис вследствие применения ИВЛ или инвазивных вмешательств; 6) дети, у которых диагностирована рецидивирующая гипоксемия, требующая сохранение и/или увеличение FiO_2 ; 7) младенцы с недостаточной прибавкой массы тела и снижением темпа роста с выраженной белково-энергетической недостаточностью (БЭН); 8) дети, у которых диагностировано стойкое повышение парциального давления углекислого газа (PaCO_2) из-за развития БЛД или наличия проблем контроля вентиляционной функции [104, 123].

Изменению нормального легочного развития также способствует патология внутриутробного периода и преждевременные роды. Хориоамнионит, задержка внутриутробного развития плода, курение женщины во время беременности, а также асфиксия, необходимость длительного использования ИВЛ, воспаление и инфекционные заболевания могут нарушить взаимодействие сигналов факторов роста, вызывающих изменение структуры сосудистой сети, что впоследствии приводит к патологическому ангиогенезу, снижению альвеоляризации и увеличению риска развития легочной гипертензии [7, 14, 39]. Эти изменения в легких способствуют развитию и поддержанию гипоксических эпизодов в течение длительного периода времени.

При хориоамнионите инфекция может распространяться на пуповину и хорионические ворсинки кровеносных сосудов, что способствует развитию фунизита и хорионический васкулита [146, 147]. Внутриутробная инфекция и развившееся вследствие этого внутриутробное инфицирование плода являются основными триггерами преждевременных родов. Восходящие инфекции, вызванные *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma* sp., *Mobiluncus* sp., *Bacteroides* sp., *Streptococcus* sp. группы B, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* и *Gardnerella vaginalis*, в настоящий момент являются самыми распространенными.

Нарушение роста и ремоделирования легочных сосудов способствует формированию легочной гипертензии и поддерживается наличием постоянных или интермиттирующих эпизодов гипоксии/гиперкапнии и вазоконстрикции, которые характерны для БЛД [16, 18, 21, 126]. Кратковременные десатурации, происходящие во время эпизодов апноэ, встречаются у детей грудного возраста, однако остается открытым вопрос, влияют ли они на течение БЛД и легочной гипертензии. Ранее проведенное исследование детей, родившихся недоношенными и пребывающих в палатах интенсивной терапии, показали, что сатурация кислорода <89% или гипоксемические события могут приводить к увеличению смертности среди этой группы пациентов [40, 134].

Трудность поддержания оксигенации у большинства недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 23-27 недель, обусловлена незрелостью развития легких и контроля дыхания. Созревание легких происходит в пять этапов [103]: эмбриональная (затрагивающая период 4–7 недель гестации), псевдограндулярная (7–17 недель гестации), канальцевая (17–26 недель гестации), саккулярная (27–36 недель гестации) и альвеолярная стадии (затрагивающая временной интервал от 36 недель гестации до 3 лет). На поздней канальцевой стадии, происходящей в период от 22 до 26 недель гестационного возраста, терминальные бронхиолы становятся больше и образуются альвеолярные протоки. В течение этого периода клеточная дифференцировка приводит к образованию пневмоцитов 2 порядка, продуцирующих

сурфактант, и одновременно происходит развитие подэпителиальной капиллярной сети, выстилающей ацинусы. Благодаря этому уже к концу данной фазы (26-27 недель гестации) становится возможным осуществление газообмена. Дети, родившиеся ранее 26 недель гестации, в наибольшей степени подвержены риску развития хронической бронхолегочной патологии и летального исхода.

Во время саккулярной стадии развития легких образуется еще больше терминальных мешочков и альвеолярных протоков. Одновременно толщина эпителиальной мембраны уменьшается, происходит выпячивание капиллярных трубок и начинает усиливаться продукция сурфактанта пневмоцитами 2 порядка. Однако образование альвеол начинается около 36 недель гестации и продолжается после рождения ребенка до 3 лет [103].

Недоношенные дети, которые подвергаются наибольшему риску развития БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензии, рождаются до 28 0/7 недель беременности, когда формируются немногочисленные первичные альвеолы. Нарушение регуляции развития легких во время этой фазы приводит к формированию гипоплазированного легкого, имеющего значительный дефицит альвеолярной ткани и мелких сосудов. В таком легком существенно нарушается газообмен, что может потребовать долговременных вмешательств, таких как искусственная вентиляция легких и дотация дополнительного кислорода. Однако эти необходимые вмешательства часто имеют побочные эффекты, которые, подобно патогенетическим триггерам, индуцируют легочный воспалительный ответ. Возникший в результате терапевтических мероприятий воспалительный процесс, в свою очередь, влияет на постнатальное сосудистое и альвеолярное развитие, что приводит к уменьшению площади поперечного сечения сосудистой системы, увеличению сосудистого легочного сопротивления и повышению давления в легочной артерии [23, 46].

Созревание легочной сосудистой сети и паренхимы легкого происходит одновременно. Проксимальные артерии развиваются посредством васкулогенеза (синтез сосудов *de novo* из гемангиобластов, происходящих из мезодермы), тогда как

преацинальные артерии развиваются посредством ангиогенеза (рост новых капиллярных кровеносных сосудов из существующей сосудистой системы). Считается, что нарушение регуляции процессов, лежащих в основе роста кровеносных сосудов, является ранним фактором, способствующим развитию легочной гипертензии. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным регулятором ангиогенеза и васкулогенеза, предопределяя нормальное развитие легочной сосудистой системы [148].

Оксид азота (NO) также участвует в нормальной васкуляризации, играя важную роль в стимуляции пролиферации эндотелия через путь VEGF-NO. Нарушение путей фактора роста эндотелия сосудов и/или NO приводит к ухудшению легочной микрососудистой и альвеолярной структуры и вносит свой вклад в патогенез БЛД-ассоциированной легочной гипертензии [148].

Такое нарушение регуляции не только роста сосудистой системы легкого, но и паренхимы легкого приводит к уменьшению площади поверхности, доступной для газообмена, и к аномальной архитектуре паренхимы легкого, где происходит газообмен. Эти нарушения способствуют появлению несоответствия вентиляционно-перфузионного состояния, что усугубляет гипоксемию и гиперкапнию и приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления путем гипоксической вазоконстрикции [12]. Кроме того, гипоксия и искусственная вентиляция легких усиливают воспаление легочной ткани, что может вызывать гиперчувствительность гладких мышц бронхов [149]. Такая гиперчувствительность в сочетании с повышенным давлением в легочных сосудах способствуют ремоделированию легочной сосудистой системы. Если это не предотвратить, то данный процесс может стать необратимым и привести к длительной зависимости от респираторной поддержки, сердечной недостаточности и летальному исходу [35].

В ранее проведенных исследованиях Poets C.F. с соавторами обнаружили обратную корреляцию между функциональной остаточной емкостью легких (ФОЕЛ) и скоростью, с которой происходит снижение сатурации кислорода во время эпизодов

апноэ: ФОЕЛ была $20 \pm 6,8$ мл/кг после события апноэ длительностью 2 минуты, $26,0 \pm 6,9$ мл/кг при измерении после вдоха, наступившего после апноэ ($p < 0,001$), и $24,0 \pm 7,7$ мл/кг во время нормального дыхания ($p < 0,05$) [137]. В то же время Sands S.A. с соавторами пришли к выводу, что уменьшение объема легких во время рекуррентных апноэ не полностью объясняет снижение сатурации кислорода во время данных эпизодов. Ученые считают, что ускорение десатурации может быть объяснено снижением уровня парциального давления кислорода во время событий апноэ [151]. Влияние сниженного легочного объема на фактическую скорость десатурации еще предстоит уточнить. Авторы приведенных исследований предполагают, что изменения в объеме легких играют определенную роль в возникновение острой гипоксемии, сопровождающей эпизоды апноэ.

В клинической практике БЛД-ассоциированную легочную гипертензию диагностировать зачастую трудно, поскольку симптомы, возникающие при данной патологии, такие как учащение частоты дыхания, появление одышки и свистящих хрипов, а также повышенная потребность в дополнительной дотации кислорода, те же, что и при многих хронических респираторных заболеваниях. При проведении объективного осмотра во время аускультации определяется акцент II тона над проекцией клапана легочной артерией на переднюю грудную стенку. При тяжелых формах заболевания у ребенка обращает внимание снижение значения средней сатурации кислорода, повышение уровня $PaCO_2$, появление эпизодов рецидивирующего цианоза, снижение массо-ростового показателя в результате снижения прибавок массы тела и задержки роста [2].

Наличие легочной гипертензии заметно влияет на клинические исходы, и в публикациях сообщается о показателях летальности в диапазоне 14-38% в течение 2 лет от момента постановки диагноза при отсутствии лечения [96]. Продолжительная супрасистемная легочная гипертензия, при которой систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) превышает уровень системного систолического

артериального давления (ССАД), ассоциируется с короткой продолжительностью жизни [43].

БЛД-ассоциированная легочная гипертензия является основным фактором патогенеза развития легочного сердца (ЛС, *cor pulmonale*), клиническими признаками которого являются дилатация и гипертрофия правого желудочка (ПЖ) и развитие правожелудочковой сердечной недостаточности [7]. В одном исследовании было показано, что приблизительно у половины младенцев с тяжелой легочной гипертензией была диагностирована сердечная недостаточность в течение 2 лет после постановки диагноза [98].

В настоящее время неизвестен дальнейший характер развития и долгосрочные последствия БЛД-ассоциированной легочной гипертензией у детей, родившихся недоношенными. Немногие из существующих исследований свидетельствуют о том, что структурное заболевание легких и повышенный сосудистый тонус могут сохраняться в подростковом возрасте у пациентов с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [122]. По данным проведенного обследования детей в возрасте 5 лет гиперреактивность сосудистого легочного русла к гипоксическому стрессу сохраняется несмотря на нормализацию давления в легочной артерии [122]. Обращает внимание, что у пациентов с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией была диагностирована пониженная систолическая функция правого желудочка, являющаяся независимым предиктором вероятного повышения давления в легочной артерии, даже при отсутствии других признаков заболевания [50, 105].

1.3 Диагностика БЛД-ассоциированной легочной гипертензии

Диагностика и мониторинг легочной гипертензии имеют ведущее значение в динамическом наблюдении пациентов с анамнезом БЛД в связи с необходимостью контроля течения заболевания, что позволяет предупредить развитие осложнений. При диагностике легочной гипертензии у недоношенных детей обращают внимание на сроки возникновения данной патологии. При выявлении заболевания ранее 14 суток жизни говорят о ранней легочной гипертензии. Появление заболевания позднее 28 суток жизни классифицируется как поздняя форма ЛГ. В 2015 году Американской кардиологической ассоциацией (The American Heart Association (AHA)) и Американским торакальным обществом (American Thoracic Society (ATS)) были опубликованы рекомендации по диагностике и терапевтической тактике легочной гипертензии у детей старше 3 месяцев жизни [15]. В 2017 году группой экспертов общества педиатрической легочной гипертензии (The Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet)) были опубликованы подробные рекомендации по скринингу, оценке и лечению БЛД-ассоциированной легочной гипертензии [102].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) признано ведущим неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии на ранних сроках и позволяет проводить контроль эффективности терапии легочной гипертензии в динамике, даже при условии наличия диагностированного минимального поражения паренхиматозной ткани легкого [15, 55, 104]. При проведении ЭхоКГ детям первого года жизни необходимо учитывать, что такие факторы, как боль, седация, аналгезия, проведение ИВЛ, нарушение кислотно-основного состояния, гипоксия или гипероксия, прием некоторых лекарственных препаратов, могут оказать существенное влияние на тонус легочных сосудов, что неизбежно приведет к искаженной ЭхоКГ-картине и неверной интерпретации результатов. [1]. Помимо отсутствия инвазивного вмешательства, что предотвращает риски инфицирования, данный метод является доступным и портативным. При проведении эхокардиографии

возможно диагностировать прямые и косвенные признаки легочной гипертензии [130]. Повышение давления в легочной артерии является основным прямым признаком данного заболевания. Однако с помощью доплер-ЭхоКГ измерить давление в легочной артерии невозможно, поскольку он дает только приблизительную оценку этому параметру на основе уравнения Бернулли и скорости трикуспидальной регургитации струи. Для расчета величины систолического давления в легочной артерии необходимо провести измерение скорости регургитационного потока на трехстворчатом клапане (TRJV). В условиях отсутствия стеноза клапана легочной артерии и обструкции выводного отдела правого желудочка систолическое давление в легочной артерии рассчитывается на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TRJV) и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле: $СДЛА=4 \times TRJV^2 + ДПП$ [8].

Скорость трикуспидальной регургитации струи является наиболее часто используемым измерением для оценки выраженности легочной гипертензии, однако у многих детей не обнаруживается трикуспидальная регургитирующая струя. Также наличие гиперинfiltrации в легких может повлиять на визуальную картину и помешать диагностике струи регургитации. Оценка дополнительных эхокардиографических параметров, включая уплощение внутрижелудочковой перегородки, дилатацию и/или гипертрофию правого желудочка, могут улучшить диагностику легочной гипертензии.

В то время как эхокардиография остается первой линией для скрининга легочной гипертензии, «золотым стандартом» диагностики данного заболевания остается катетеризация сердца. Однако этот метод имеет определенные риски, связанные с необходимостью интубации, седации, наличия специально оборудованной операционной. Использование наркоза во время выполнения процедуры, развитие респираторного ацидоза вследствие гиповентиляции, приводящего к снижению легочного сосудистого сопротивления, могут способствовать снижению легочного артериального давления и влиять на

достоверность результатов [132]. Гемодинамические, сосудистые, тромботические и инфекционные осложнения, связанные с проведением данной инвазивной процедуры, значительно затрудняют ее использование в рутинной практике.

По результатам проведенных исследований от 5% до 7,3% детей, которым проводилась катетеризация сердца, имели серьезные осложнения [41, 119]. В 1,4% случаев выполнение данной процедуры привело к летальному исходу [41]. Младенцы в возрасте менее 6 месяцев подвергаются более высокому риску осложнений, включая летальный исход [119]. По данным зарубежных исследователей частота летального исхода или необходимость экстракорпоральной мембранной оксигенации составила 3,5%, и риск у недоношенных детей был еще выше (отношение шансов – 4,95 (1,3-18,86)) [130]. В более поздних опубликованных исследованиях сообщается о меньшем проценте осложнений [84], однако данные исследования проводились на детях более старшего возраста, родившихся доношенными и не имеющих сопутствующей патологии, характерной для детей, родившихся недоношенными.

С целью лучшей визуализации состояния легочной сосудистой сети и легких используют компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Основная роль КТ заключается в выявлении альтернативных причин легочной гипертензии, таких как паренхиматозные заболевания легких, тромбоэмболические поражения и сосудистые аномалии (стеноз легочной вены) [107]. Однако у недоношенных детей использование данного метода затруднено в связи с необходимостью применения наркоза и ИВЛ с целью обездвижения пациента во время процедуры, а также наличия специально оборудованного кабинета для выполнения обследования.

В клинической практике для более точной оценки наличия/отсутствия легочной гипертензии в качестве дополнения к ЭхоКГ и другим методам обследования применяют определение в плазме крови натрийуретического пептида (BNP). BNP — это гормон, секретируемый кардиомиоцитами желудочков сердца в условиях перегрузки объемом или давлением [150]. У здорового человека синтезируется

небольшое количество белка proBNP (предшественника BNP), который расщепляясь, образует активный гормон (мозговой натрийуретический пептид (МНП или BNP)) и неактивный фрагмент (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)), который используется в лабораторной диагностике. В педиатрической практике отсутствуют эталонные значения нормы данного гормона для детей, родившихся недоношенными, в связи с малым количеством проведенных исследований [52, 54, 108].

1.4 Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей

Сон является важнейшей физиологической потребностью человека и играет важную роль в развитии центральной нервной системы (синаптической пластичности головного мозга), консолидации памяти, секреции гормонов роста и аккумуляции энергии. Тщательная оценка состояний сна и бодрствования является необходимым моментом ухода за недоношенным ребенком, способствуя оптимизации процесса развития нервной системы [33].

Процессы, контролирующие сон и дыхание, активны уже на ранних сроках внутриутробного развития плода и достигают пика развития после рождения. Первые недели и месяцы после рождения представляют собой период быстрых изменений. Изучение сна и дыхания в период новорожденности и грудного возраста дает возможность лучше понять механизмы, контролирующие оба процесса. В настоящее время отсутствуют данные о физиологических изменениях дыхания и дыхательного контроля во время сна, начиная с детского периода, что не позволяет ответить на вопросы влияния данных процессов на развитие ребенка и в дальнейшем взрослого. Известно, что физиологические параметры, такие как активность коры полушарий головного мозга, мышечный тонус и кардиореспираторный контроль, различны во время сна и бодрствования.

Появление дыхательных движений и циклическое чередование периодов сна и бодрствования начинают формироваться внутриутробно. На сроке гестации 11 недель зафиксирована спонтанная дыхательная активность. В течение 25 недели гестации можно четко определить периоды сна плода [152]. Отчетливую цикличность изменений состояний плода можно зафиксировать с 28–31 недель гестации, когда начинают чередоваться периоды относительной активности и покоя [63, 132]. Идентификация отдельных стадий сна происходит позже. Дифференциация на быстрый (REM) и медленный (NREM) сон по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) и окулографии может быть возможна уже с 27 недели гестации [63], хотя быстрый сон различим менее чем у 3% плодов в возрасте до 28 недель гестации. К концу беременности (38 недель гестации) процент как быстрого, так и медленного сна увеличивается, при этом уменьшается процент так называемого неопределенного сна [132]. Эти данные демонстрируют, что сон и, следовательно, процессы, контролирующие его, достигают необходимого уровня развития еще до рождения ребенка. К 6 месяцам жизни младенцы демонстрируют циркадную картину сна с периодами, амплитудой и фазовой активностью аналогично взрослой картине [81].

Важную роль в регуляции дыхания выполняют расположенные в области бифуркации сонных артерий хеморецепторы каротидного синуса. Гипоксия способствует учащению и увеличению регулярности импульсов, посылаемых хеморецепторами каротидного синуса. Данные рецепторы ответственны за начальную (быструю) фазу вентиляторной реакции на гиперкапнию, что играет важную роль в ответной реакции организма на увеличение концентрации углекислого газа во вдыхаемой смеси. Ранее Rigatto Н. с соавторами в исследовании показали, что тонизирующая активность каротидного синуса обеспечивает до 40% регуляции дыхания у недоношенных детей и лишь 14% у доношенных младенцев [145]. Значение высокого тонизирующего влияния на регуляцию дыхания до конца не ясно неясно. Предполагается, что оно способствует повышенному риску возникновения периодического дыхания и коротких эпизодов апноэ у недоношенных детей [112]. С

другой стороны, во время событий апноэ хеморецепторы каротидного синуса играют жизненно важную роль в инициации защитной реакции в ответ на гипоксемию. Начальная фаза реакции заключается в увеличении частоты дыхания, что должно способствовать завершению апноэ. Однако вследствие повышенной чувствительности периферических хеморецепторов недоношенных детей это приводит к развитию прерывистой гипоксемии и респираторной нестабильности [128].

Хотя наше понимание рефлекторной реакции на гипоксию изменилось за последние годы, проводимые исследования показали, что эпизоды гипоксии вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность [139, 153]. В исследованиях на животных показано, что большую роль в этом играют хеморецепторы каротидного синуса [13, 58]. Недавно опубликованный метаанализ показал, что у детей и подростков, рожденных недоношенными, системное артериальное давление было выше, чем у детей, родившихся в срок [57]. Кроме того, у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, отмечается более позднее созревание периферических хеморецепторов, нарушение координация дыхания и глотания во время кормления, что может провоцировать развитие эпизодов брадикардии, апноэ и десатурации во время кормления.

Незрелость контроля дыхания, проведение ИВЛ с применением эндотрахеальной трубки, приводящее к развитию воспаления и, как следствие, сужению верхних дыхательных путей, предрасположенность к обструкции и малый диаметр просвета дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, а также снижение легочного объема и гиповентиляция способны привести к низкой вентиляционно-перфузионной и внутрилегочной приспособляемости, вызывающей быстрое снижение сатурации кислорода, и способствуют возникновению эпизодов интермиттирующей гипоксемии и частым колебаниям оксигенации [25, 44].

Большинство из них устраняются путем увеличения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), что приводит к некоторой степени гипероксемии. Это затрудняет поддержание SpO_2 в пределах целевого диапазона ($\geq 92\%$ для недоношенных детей, страдающих БЛД, и $94-95\%$ и более для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [51]), и младенцы могут проводить значительные промежутки времени с SpO_2 ниже или выше целевых значений [29], что требует постоянного мониторингирования с целью своевременной коррекции. С целью улучшения роста, снижения выраженности симптомов легочной гипертензии и риска внезапной смерти, связанной с гипоксемией, требуется постоянное поддержание должного уровня сатурации кислорода у недоношенных детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [44, 65]. Показано, что длительная интермиттирующая гипоксемия, начинающаяся в первую неделю после рождения, связана с повышенным риском развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [90].

Эпизоды гипоксемии у детей, не получающих дополнительный кислород, обычно связывают с гиповентиляцией вследствие наступления событий апноэ. У новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких, эндотрахеальная трубка способствует сохранению потока воздуха при повышении внутригрудного давления в результате устранения спадения ВДП на уровне глотки [68].

Эпизоды гипоксемии также наблюдаются у детей после экстубации во время применения неинвазивной респираторной поддержки. У этих детей интермиттирующие гипоксемические эпизоды часто бывают вызваны эпизодами принудительного выдоха, которые способствуют снижению объема легких и гиповентиляции. Использование более высоких показателей положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) может увеличить объем легких и улучшить базальную оксигенацию, но этот маневр не очень эффективен для предотвращения данных эпизодов, поскольку повышение внутригрудного давления во время этих эпизодов значительно превышает уровень РЕЕР [69].

В клинической практике коррекция значений FiO_2 является наиболее распространенной стратегией при снижении уровня сатурации кислорода с целью поддержания его в заданном целевом диапазоне. Тем не менее, исследования показали, что недоношенные дети, получающие дополнительный кислород, проводят менее 50% времени в пределах целевого диапазона [79]. Во многом это связано с частыми изменениями SpO_2 , наблюдаемыми у этих детей, которые требуют постоянного внимания и титрования FiO_2 . Увеличение фракции вдыхаемого кислорода в ответ на появление интермиттирующих гипоксемических эпизодов является рутинной практикой при ведении данной категории пациентов. Однако часто FiO_2 не возвращается к исходному уровню после разрешения эпизода, и младенцы подвергаются периодам гипероксемии [167]. Использование более высоких базальных уровней SpO_2 может ослабить частоту или тяжесть интермиттирующих гипоксемических эпизодов, но это может увеличить негативное воздействие кислорода и повысить риск возникновения гипероксемии [59]. В связи с этим наличие медицинского персонала, осуществляющего уход за ребенком, очень важно для поддержания целевого уровня сатурации кислорода. Отсутствие должного контроля за уровнем сатурации у данной категории пациентов приводит к тому, что ребенок длительное время может находиться с сатурацией кислорода, не соответствующей необходимому уровню [156].

Ранее проведенные исследования на грызунах показали отрицательное воздействие на когнитивную функцию интермиттирующей гипоксии из-за повышенного окислительного стресса и развития воспаления [115]. Наблюдения за недоношенными детьми в условиях реанимации показывают отрицательное воздействие гипоксемических событий на клинические исходы [40, 158]. Гипоксемия может вызвать или усугубить эпизоды периодического дыхания [20], а дополнительная кислородотерапия способствует минимизации рисков возникновения данных паттернов [154].

В исследованиях на животных было показано, что интермиттирующая гипоксемия приводит к увеличению концентрации внеклеточного супероксида [8], стимулирует экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) 1 α [70], ухудшает экспрессию HIF-2 α и подавляет супероксид дисмутаза, что приводит к общей проокислительной передаче сигналов. Кроме того, воздействие интермиттирующей гипоксемии в раннем послеродовом периоде нарушает паттерны экспрессии белков, участвующих в дофаминовом сигнале [28] и вызывает провоспалительный ответ, включая повышение уровней фактора некроза опухоли α и интерлейкин-1 β [70]. Таким образом, у детей эпизоды интермиттирующей гипоксемии могут вызывать каскад патологических реакций, запуская прооксидантный, провоспалительный или нейромедиаторный путь дисбаланса.

Поведенческие изменения также являются частым триггером интермиттирующих гипоксемических эпизодов. Перед началом данных событий наблюдаются повышенная активность младенца, возбуждение и тахикардия. Во время быстрого периода сна отмечается более частое возникновение интермиттирующих гипоксемических эпизодов по сравнению с периодами медленного сна. Снижение SpO₂ во время этих эпизодов является более длительным, чем то, что наблюдается во время одиночного апноэ, и часто сохраняется после восстановления вентиляции [61].

Интермиттирующие гипоксемические эпизоды, сохраняющиеся в течение длительных периодов, могут оказывать влияние на развитие легких. Исследования, проведенные на животных, показали, что данные эпизоды могут способствовать аномальному развитию альвеол и сосудистой сети легких [64, 142, 173]. Гипоксемия также может увеличивать легочное сосудистое сопротивление, что приводит к появлению шунтирования справа налево через внелегочные каналы [29]. Это может объяснить увеличение частоты интермиттирующих гипоксемических эпизодов у детей с развивающейся бронхолегочной дисплазией и повышенной реактивностью легочных сосудов.

В настоящее время последствия интермиттирующих гипоксемических эпизодов у недоношенных детей, особенно происходящие на фоне хронических бронхолегочных заболеваний, являются предметом спора разных групп исследователей. Частые и длительные эпизоды интермиттирующей гипоксемии в раннем постнатальном периоде оказывают негативное влияние на развитие структур, осуществляющих контроль за работой дыхательной системы, приводя к ослаблению чувствительности периферических хеморецепторов [71, 77]. Данные эпизоды чаще встречаются у недоношенных детей с поражением бронхолегочной и центральной нервной систем, поэтому трудно определить причинно-следственную связь между интермиттирующими гипоксемическими эпизодами и повреждением головного мозга. Однако канадскими исследователями была доказана связь между длительными эпизодами гипоксемии и нарушением развития нервной системы у детей в 18 месяцев скорректированного возраста [138]. Младенцы с тяжелой ретинопатией недоношенных имеют больше интермиттирующих гипоксемических эпизодов, особенно длительных, превышающие 60 секунд [60].

Считается, что апноэ недоношенных и эпизоды периодического дыхания являются физиологическими состояниями в первые 28 дней жизни ребенка. Однако американскими учеными было продемонстрировано снижение оксигенации головного мозга у небольшого числа новорожденных, рожденных недоношенными, во время кратковременных эпизодов периодического дыхания [56]. Также был описан случай смерти ребенка от SIDS (sudden infant death syndrome, синдром внезапной детской смерти), у которого были зафиксированы длительные эпизоды периодического дыхания [120], что послужило причиной более детального изучения данного феномена зарубежными и отечественными учеными [5, 85]. Эпизоды апноэ, во время которых развивается брадикардия, приводят к снижению мозгового кровотока. Сохранение их в течение длительного времени сопровождается выраженной гипоксией, что отрицательно влияет на неврологический исход [135].

Для детей, родившихся недоношенными, характерно выявление эпизодов обструктивного апноэ (ОА). Показано, что обструктивное апноэ, как правило, диагностируется через день или два после рождения недоношенного ребенка. В дальнейшем их частота снижается и к 36-40 неделям ПМВ эти эпизоды не регистрируются [95]. Однако опубликованы данные о длительном сохранении данных эпизодов у детей, страдающих БЛД [9, 75]. В настоящее время в связи с трудностью диагностики событий апноэ в данной возрастной группе имеется ограниченное количество информации об этих эпизодах.

Преждевременное рождение [141], курение матери во время беременности [93], бронхолегочная дисплазия [95], мужской пол [94] и ожирение [92] являются отягощающими факторами развития обструктивного апноэ у новорожденных. Также у младенцев с хроническими заболеваниями легких отмечается более частое возникновение данных эпизодов и гипоксемии, возникающей во время сна [72], которые способствуют задержке росто-весовых показателей [124].

В ранее проведенном исследовании сообщается о более высокой частоте наступления обструктивных событий у новорожденных во время REM фазы сна [136]. Во время фазы REM сна происходит гипотония мышц верхних дыхательных путей, снижение объема легких, снижение тонуса глотки и повышение вариабельности дыхания. Таким образом, как обструктивные события, так и гипоксемия чаще происходят во время REM фазы сна.

Обструктивное апноэ во сне у детей, родившихся недоношенными, отличается патофизиологическими особенностями, клинической картиной и выбором терапии от такового у детей старше одного года и взрослых. Особенность структуры верхних дыхательных путей [25], нарушение вентиляционного контроля [73], низкий порог возбуждения [85], высокая чувствительность хеморецепторов гортани [144] и преобладанием REM фазы сна [53] способствуют более частому появлению эпизодов обструктивного апноэ у недоношенных детей. Проведенное исследование по изучению детского сна и здоровья (The Cleveland Children's Sleep and Health Study

(CCSHS), 2003 год) показало, что у детей, рожденных преждевременно, увеличивается вероятность нарушений дыхания во время сна в три раза по сравнению с доношенными детьми [135]. Также популяционное когортное исследование, проведенное в Израиле, показало ассоциацию частоты развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и преждевременных родов. Данная связь постепенно уменьшилась по мере увеличения гестационного возраста ребенка при рождении [95]. Обструктивное апноэ во сне у детей способствует задержке роста и развития, когнитивным нарушениям и может привести к внезапной младенческой смерти [66, 95]. Это подчеркивает необходимость динамического наблюдения за недоношенными детьми после выписки из стационара.

Ранее проведенные исследования, изучающие обструктивное апноэ во сне, были сфокусированы на детях старше 2 лет [27, 36, 114]. Лишь единичные статьи рассматривают обструктивное апноэ во сне у недоношенных детей [82, 140, 143]. Рекомендации Американской академии педиатрии редакции 2012 года ограничены в применении для детей младше одного года. Частично это связано со сложностью проведения полисомнографических исследований пациентам младше одного года и трудностью подбора терапии в отличие от детей старшего возраста. В проведенных исследованиях отмечается значительное увеличение риска возникновения эпизодов апноэ обструктивного генеза у недоношенных детей, рожденных ранее 32 недель гестации (независимо от массы тела при рождении) [81, 143], и вероятность возникновения апноэ во сне у детей, рожденных путем кесарева сечения от матерей, страдавших артериальной гипертензией во время беременности [143], по сравнению с детьми, родившимися доношенными и естественным путем. Показано, что после успешного лечения обструктивного апноэ во сне показатели роста и развития детей значительно улучшались [118].

Диагноз обструктивного апноэ во сне у детей подтверждается с помощью полисомнографических исследований. Дети с тяжелой степенью обструктивного апноэ во сне часто имеют выраженную гипоксемию или фрагментацию сна, что,

вероятно, в дальнейшем может привести к значительному увеличению заболеваемости [62]. Депривация сна является фактором риска развития синдрома внезапной смерти ребенка (SIDS) и может возникнуть в результате как вирусной инфекции, так и частых и длительных эпизодов обструктивного апноэ. Долгосрочные последствия непродолжительных событий обструктивных апноэ у здоровых новорожденных детей в настоящее время не установлены.

Дети с тяжелой степенью обструктивного апноэ во сне часто имеют выраженную гипоксемию или фрагментацию сна, что, вероятно, в дальнейшем может привести к значительному увеличению заболеваемости. Таким образом, проведение терапии данной патологии является обязательным, даже если требуется применение инвазивного вида лечения, включая использование носоглоточных трубок, аппарата, создающего непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), супраглоттопластику или даже трахеостомию.

Респираторные паузы, во время которых наблюдаются эпизоды гипоксемии, зачастую не имеют клинического проявления, что требует проведение одновременной записи нескольких параметров с возможностью интерпретации эпизодов специалистом. Показано, что документация средним медицинским персоналом и регистрация респираторных пауз с помощью прикроватных кардиомониторов малоэффективны [22].

В течение последних двух десятилетий в большинстве крупных зарубежных детских клиник проводятся полисомнографическое (ПСГ) и кардиореспираторное мониторирование (КРМ) в качестве объективных методов для регистрации дыхательных пауз и эпизодов кратковременной десатурации [67]. Применение ПСГ у новорожденных и детей первых трех лет жизни затруднено. Использование КРМ является приемлемым для данной категории пациентов.

Исследования с результатами ПСГ сна сегодняшний день скудны. Младенцы с БЛД могут иметь нормальное насыщение кислородом и частоту дыхания во время амбулаторного посещения клиники, когда бодрствуют, но они подвержены

возникновению эпизодов десатурации во время сна, наряду с нарушенным дыханием в течение ночи [154].

Кроме того, в ранее проведенном исследовании было показано, что даже в случае нормального значения среднего уровня SpO_2 во время ПСГ, возможно появление эпизодов глубоких десатураций со средним значением 85%. Эти результаты указывают на то, что младенцы с тяжелым БЛД могут быть более уязвимы для десатурации во время апноэ, возможно, из-за снижения вентиляционного резерва [167].

В настоящее время кардиореспираторное мониторирование во время сна применяется не во всех отечественных клиниках ввиду ряда недостатков данного метода. Отсутствие единых нормативов в разных возрастных группах, трудоемкость исследования, высокая стоимость аппарата и программного обеспечения, значительное влияние факторов окружающей среды (свет, температура, шум), а также человеческий фактор (необходимость постоянного наблюдения за пациентом, расшифровка и оценка записи вручную, необходимость обучения специалистов работе с монитором и расшифровке полиграфических записей) способствуют ограничению использования данного метода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Группы обследованных пациентов

В исследование включено 62 недоношенных ребенка, родившихся в 23 1/7 — 32 6/7 недель гестации с массой тела менее 1600 граммов. Диагноз бронхолегочная дисплазия установлен у 46 детей, нуждающихся в дополнительном кислороде для поддержания адекватной оксигенации ($SpO_2 > 92\%$) в течение 28 дней и более и имеющих рентгенологические признаки БЛД, в соответствии с определениями А. Jobe и Е. Bancalari (2001 год) [91] и клинических рекомендаций «Ведение детей с бронхолегочной дисплазией» (редакции 2016 года) [2]. У шестнадцати обследованных детей БЛД не диагностирована.

У семнадцати детей с тяжелой степенью и одного ребенка со средней степенью тяжести БЛД диагностирована легочная гипертензия на основании данных ЭхоКГ и клинической картины заболевания (14 пациентов получали терапию препаратом силденафил).

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 с порядком проведения кардиореспираторного мониторинга сна перед проведением исследования.

Исследовательской группой определены критерии невключения и включения в данное исследование. 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, но на момент мониторинга 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.

2.2 Методы клинического и инструментального обследования

В ходе выполнения диссертационной работы проведены и проанализированы результаты исследований, направленных на оценку нарушений дыхания во сне, кардиореспираторных параметров, физического и психомоторного развития детей. С этой целью всем детям, включенным в исследование, проведены сбор анамнестических данных, включая акушерско-гинекологический и соматический анамнез матерей, проанализированы истории родов и истории болезни детей, проведены физикальный осмотр детей, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и скрининговое кардиореспираторное мониторирование (КРМ) сна в течение 4-6 часов. Компьютерная томография органов грудной клетки выполнена 7 пациентам, страдающим БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, 4 пациентам с БЛД, не осложненной ЛГ, и 2 пациентам без БЛД в связи с необходимостью проведения дифференциального диагноза заболеваний органов грудной клетки.

Кардиореспираторное мониторирование выполнено 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. Одному ребенку с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией мониторирование проведено в 56 недель ПМВ в домашних условиях в связи с необходимостью длительной кислородотерапии.

Двенадцати обследуемым детям при достижении возраста 5–10 скорректированных месяцев жизни (54–89 недель ПМВ) повторно выполнены общий

физикальный осмотр, осмотр невролога, эхокардиография и кардиореспираторное мониторирование сна в домашних условиях. Одному ребенку повторно проведено КРМ в 38 и 56 недель ПМВ в связи с необходимостью динамического наблюдения вследствие большого числа эпизодов обструктивного апноэ, диагностированных во время проведения мониторирования в возрасте 38 недель ПМВ.

Электрокардиография выполнена на аппарате MAC 1200ST (General Electric, США). При проведении ЭКГ оценивались следующие параметры: зубцы R, S (с целью диагностики возможной гипертрофии правого желудочка), зубец Р (с целью диагностики Р-pulmonale), комплекс QRS (с целью диагностики возможной блокады правой ножки пучка Гиса), сегмента ST и зубца Т.

Эхокардиография выполнена на аппарате Philips CX50 (Нидерланды) в режиме Neonatal Cardiac ICU. При проведении ЭхоКГ диагностическим критерием было повышение среднего давления в легочной артерии, измеренное в состоянии покоя, ≥ 25 мм.рт.ст., согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского торакального общества [15]. В 1983 году A.Kitabatake предложил использование следующей формулы для расчета срДЛА: $Lg(\text{срДЛА}) = 2,8 (AT/ET) + 2,4$, где AT – acceleration time, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ET – ejection time, время выброса [6]. Однако в настоящее время проверенных данных о диагностической ценности этого метода для выявления легочной гипертензии у недоношенных детей, страдающих БЛД, нет, и использование данного метода не рекомендуется [31]. Также необходимо учитывать, что при плаче и беспокойстве ребенка при выполнении ЭхоКГ возможно возникновение погрешностей, что также отразится на результатах исследования. Также при проведении ЭхоКГ регистрировались наличие и/или отсутствие трикуспидальной регургитации, дилатации правого предсердия, гипертрофии и/или дилатации правого желудочка, признаков гемодинамической перегрузки правого желудочка.

В динамике двенадцати детям выполнена эхокардиография на аппарате Philips CX50 (Нидерланды) в режиме Neonatal Cardiac ICU в амбулаторных условиях.

Оценены следующие параметры: среднее давление в легочной артерии, наличие или отсутствие трикуспидальной регургитации, дилатации правого предсердия, гипертрофии и/или дилатации правого желудочка, признаков гемодинамической перегрузки правого желудочка.

2.3 Кардиореспираторное мониторирование сна

Кардиореспираторное мониторирование сна ребенка проведено с помощью аппарата Embletta (the Natus, USA) и включало пульсоксиметрию, регистрацию движений грудной клетки и брюшной стенки, назального потока воздуха и одного отведения электрокардиографии. Пульсоксиметрию осуществляли с помощью транскутанного датчика, устанавливаемого на стопу ребенка. Движения грудной клетки и брюшной стенки фиксировали методом индуктивной плетизмографии. Поток воздуха через нос регистрировали термодатчиком. Электрокардиограмма снята в одном отведении: положительный электрод находился в 4 межреберье по левой среднеключичной линии, отрицательный – под центром правой ключицы. Запись осуществлялась на карту памяти устройства и затем обрабатывалась программой «RemLogic» в автоматическом режиме с последующей проверкой специалистом на персональном компьютере. Результаты представлены в виде полисомнограмм, а также отчетов, содержащих количественные характеристики респираторной активности.

Несмотря на то, что во время всего периода проведения мониторирования дети находились под наблюдением медицинского персонала, законным представителям детей было предложено заполнение «Дневника наблюдения за пациентом», разработанного исследовательской группой. В данном «Дневнике» они отмечали периоды сна, бодрствования и кормления ребенка, время приема лекарств. В последующем при расшифровке записей монитора специалист ориентировался на

записи в «Дневнике». При расшифровке данных мониторингирования периоды приема пищи, осмотра специалистов и бодрствования исключались из анализа. В день проведения рутинного контрольного офтальмологического осмотра мониторингирование не проводилось с целью исключения получения ложного результата вследствие увеличения частоты респираторных пауз после офтальмоскопии [31].

При проведении кардиореспираторного мониторингирования сна рассчитаны и оценены следующие показатели сатурации кислорода: средняя и минимальная сатурации кислорода; процент времени от общего времени мониторингирования, в течение которого показатели средней сатурации кислорода были $<90\%$ и $<80\%$.

Клинически значимая десатурация определялась как снижение $SpO_2 \geq 3\%$ согласно критериям Американской Академии медицины сна, разработанным для подсчета случаев нарушения дыхания во сне для детей вне зависимости от возраста (редакция 2012 года) [34]. При расшифровке записей кардиореспираторного монитора особое внимание уделялось индексам (количество событий, произошедших в час). Были рассчитаны и проанализированы следующие индексы: индекс десатурации (ИД) (как отношение всех эпизодов снижения сатурации кислорода к продолжительности сна в часах); индексы десатурации $<90\%$ и $<80\%$ (количество событий десатурации в час, проводимых ребенком со средней $SpO_2 <90\%$ и $<80\%$, соответственно); индексы десатураций $<5\%$, $5-9\%$ и $10-20\%$ (количество событий снижения SpO_2 в час $<5\%$, $5-9\%$ и $10-20\%$, соответственно). Эпизоды десатурации $<3\%$ считались клинически не значимыми и в расчет ИД не включались.

Согласно критериям Американской Академии медицины сна, разработанным для подсчета случаев нарушения дыхания во сне для детей вне зависимости от возраста (редакция 2012 года) [34], апноэ определялись, как задержки дыхания продолжительностью два и более пропущенных вдоха, сопровождающихся снижением сатурации кислорода на 3% и более или пробуждением. В ходе выполнения исследования зарегистрированы и проанализированы три вида апноэ (центральное, обструктивное и смешанное) и гипопноэ.

Центральное апноэ (ЦА) представляет одновременное прекращение дыхательных движений и потока воздуха в дыхательных путях (ДП).

Обструктивное апноэ (ОА) – это отсутствие потока воздуха в ДП при сохраненных дыхательных движениях.

Смешанное апноэ (СмА) – это 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 дыхательных путей.

Получены и проанализированы следующие показатели: индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) (вычислялся как отношение количества апноэ и количества гипопноэ к длительности сна в часах); индексы центрального, обструктивного, смешанного апноэ, гипопноэ; максимальная и средняя продолжительность эпизодов апноэ. Диагностически значимым считают значение ИАГ и индекса обструктивных апноэ ≥ 1 событий в час. В связи с отсутствием четких критериев оценки значений индекса центрального апноэ, интерпретация данных результатов затруднена. В настоящее время нет четких данных о диагностически значимом числе эпизодов смешанного апноэ, но, поскольку данные события имеют черты обструктивного характера, при проведении КРМ произведен подсчет данных событий.

Проведена оценка наличия/отсутствия и продолжительности 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.

2.4 Методы статистической обработки данных

По результатам обследования сформирована база данных в формате электронных таблиц Microsoft Excel 2013.

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных с использованием непараметрических методов и процедур визуализации, то есть наглядного представления как исходных данных, так и результатов их статистического анализа.

При проведении статистического исследования руководствовались отечественными [10] и международными рекомендациями [87]. Для статистических вычислений использовались программы PAST (версия 4.03, Великобритания) [80], JASP (JASP Version 0.13.1, Нидерланды) [89] 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 и обеспечивают надежность статистических оценок и выводов.

В соответствии с современными рекомендациями для статистических оценок показателей и/или параметров рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) [111]. В таблицах оценки всех показателей (средних, разности средних, относительной частоты встречаемости, коэффициентов корреляции) представлены в виде трех чисел: точечная оценка и значения границ 95%-ных ДИ. Нижние и верхние границы 95%-ных ДИ указаны в виде подстрочников. Для вычисления границ ДИ использована программа LePAC (версия 2.0, Франция).

Для сравнения пары средних значений использован стандартизированный размер эффекта по Коуэну (SES). Стандартизация – распространенный и удобный прием в статистике, который заключается в том, что разность сравниваемых средних ($\Delta = M_1 - M_2$) делят на ее стандартное отклонение (SD_Δ). Это позволяет унифицировать измерения, приведя их к единой безразмерной шкале, в которой единицей измерения является SD_Δ , и «сопоставлять несопоставимое», то есть эффекты, которые исходно могут измеряться различными единицам измерения. Эффекты со значением $SES \geq 1$ рассматривались как практически (клинически)

важные, заслуживающие внимания. Строго говоря, этому условию должны удовлетворять нижние границы интервальной оценки величины *SES*.

В качестве мер эффекта (различий или корреляций) использованы наиболее широко используемые и надежные показатели. *Cramer's V* – коэффициент сопряженности Крамера, мера силы связи (между признаками) в таблицах сопряженности. Его значения от 0 до 0,06 интерпретировали как практически несущественные, свидетельствующие о ничтожной, не заслуживающей внимания взаимозависимости (ассоциации, связи, сопряженности) между строками и столбцами в анализируемой таблице сопряженности. Значения от 0,06 до 0,17 интерпретировали как практически существенные, как показатели умеренной взаимозависимости. Значения $> 0,17$ свидетельствуют об очень существенной (большой, сильной) взаимосвязи.

Визуализация исходных данных и результатов их статического анализа осуществлена посредством таких средств, как древовидный, воронкообразный, описательный графики. Для этого использовались программы PAST (версия 4.03, Великобритания), VoxPlotR (версия 2.0, Австрия) и Estimation Statistics (www.estimationstats.com). Описательные графики состоят из точек (средних значений), вертикальных отрезков (границы 95%-ДИ). В случае, если они перекрывались, различия считались статистически незначимы. Когда они не перекрывались, то различия статистически значимы на уровне значимости $\alpha=0,05$.

Мета-анализ литературных источников выполнен с использованием программы jamovi (версия 1.6.23, Сидней, Австралия). Для проверки однородности данных использована программа StatXact (Version 8, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включено 62 недоношенных ребенка. Диагноз бронхолегочная дисплазия установлен у 46 детей. У семнадцати детей с тяжелой степенью и одного ребенка со средней степенью тяжести БЛД диагностирована легочная гипертензия. У шестнадцати обследованных детей БЛД не диагностирована.

Обследованные дети выделены в три группы:

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

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

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

У пятнадцати детей (33%) диагностирована БЛД легкой степени, 12 детей (26%) страдали БЛД средней степенью и 19 детей (41%) имели БЛД тяжелой степени тяжести (Таблица 2). В таблицах оценки всех показателей (средних, разности средних, относительной частоты встречаемости, коэффициентов корреляции) представлены в виде трех чисел: точечная оценка и значения границ 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Нижние и верхние границы 95%-ных ДИ указаны в виде подстрочников.

Статистический анализ полученных данных позволил установить, различия между сравниваемыми группами. В группе детей, страдающих БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, преобладали мальчики (Таблица 3).

Таблица 3 - Доля мальчиков в группах обследованных детей

Группы	Пол		Доля мальчиков, %	Сравниваемые группы	Разность долей, %	p	$Cramer's V$
	девочки	мальчики					
1 – без БЛД	10	6	18 39 62	1 – 2	-18 11 39	0,44	-0,18 0,10 0,40
2 – БЛД	14	14	33 50 68	1 – 3	5 37 63	0,078	0,08 0,30 0,65
3 – БЛД+ЛГ	4	14	54 76 91	2 – 3	-2 26 49	0,15	-0,01 0,24 0,53
$mid-p$	0,045						
Примечание: $Cramer's V$ – коэффициент Крамера, $mid-p$ – среднее значение p							

На сроке гестации ≤ 28 недель и с массой тела ≤ 1000 граммов родились 5 (31%) детей без анамнеза БЛД, 14 (50%) детей, страдающие БЛД, и 16 детей (89%) с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией. Дети, страдающие БЛД-ассоциированной ЛГ, в среднем были на три недели статистически значимо младше, чем дети без БЛД и на 1,7 недель, чем дети с БЛД. Также новорожденные с БЛД-ассоциированной ЛГ в среднем были на 380 граммов статистически значимо легче, чем дети без БЛД и на 250 г, чем дети с БЛД, не осложненной ЛГ, и в среднем имели оценку по шкале Апгар через 1 минуту на 1,7 балла и через 5 минут на 1,2 балла статистически значимо ниже, чем дети без анамнеза БЛД (Таблица 4).

Таблица 4 - Клиническая характеристика обследованных детей по группам

Параметры	без БЛД (n=16), <i>M</i>	БЛД (n=28), <i>M</i>	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>	БЛД+ЛГ (n=18), <i>M</i>	<i>MD</i> * <i>MD</i> **	<i>SES</i> * <i>SES</i> **	<i>p</i> * <i>p</i> **
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	93010101090	-35125300	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 7,17,4	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**

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

3.2 Течение неонатального периода и сопутствующая патология у обследованных пациентов

Первичные реанимационные мероприятия в родильном зале включали санацию верхних дыхательных путей, проведение раздувающего вдоха, использование аппаратов ИВЛ (в том числе СРАР) и введение препаратов сурфактанта традиционным инвазивным (с использованием интубационной трубки) или малоинвазивными (LISA, INSURE) методами в зависимости от состояния пациента. Пяти детям, не страдавшим БЛД, в родильном зале не проводилось введение сурфактанта. Синдром дыхательных расстройств (СДР) диагностирован у всех обследованных детей за исключением одного пациента без анамнеза БЛД. Врожденная пневмония диагностирована у 15 (53,6%) пациентов, страдавших БЛД, и 14 (77,8%) пациентов с БЛД-ассоциированной ЛГ ($p=10^{-5}$, $Cramer's V=0,40$ 0,59 0,73).

Исследуемые группы статистически значимо отличались друг от друг по зависимости от кислорода, которая резко возрастала в следующем порядке: дети без БЛД < дети, страдающие БЛД < дети с БЛД-ассоциированной ЛГ. Эффект клинически важный, о чем свидетельствуют высокие значения стандартизированного размера эффекта (SES) (Таблица 5, Рисунок 1, Таблица 6, Рисунок 2).

Таблица 5 - Зависимость от кислорода в сутках в группах обследованных детей

Группы	Зависимость от кислорода, сут. M (95% ДИ)	Сравниваемые группы	MD	SES	p
1 - без БЛД	6 9 17	1 - 2	-.45 -.37 -.27	-2,2	10^{-6}
2 – БЛД	39 46 53	1 - 3	-.95 -.79 -.65	-3,4	10^{-11}
3 – БЛД+ЛГ	74 88 103	2 - 3	-.59 -.42 -.28	-1,7	10^{-8}
Примечание: M – среднее, MD – разность средних, SES – стандартизированный размер эффекта					

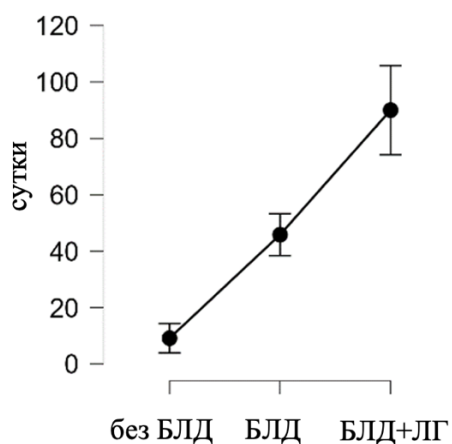


Рисунок 1 - Зависимость от кислорода в сутках в группах обследованных детей

Таблица 6 - Зависимость от кислорода в неделях в группах обследованных детей

Группы	Зависимость от кислорода, нед. <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	29,6 30,3 31,1	1 - 2	2,7 4,1 5,1	1,8	10^{-4}
2 – БЛД	34,4 34,3 35,3	1 - 3	6,2 8,3 11	1,1	10^{-10}
3 – БЛД+ЛГ	37,0 38,6 41,0	2 - 3	2,4 4,3 6,9	1,3	10^{-5}
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

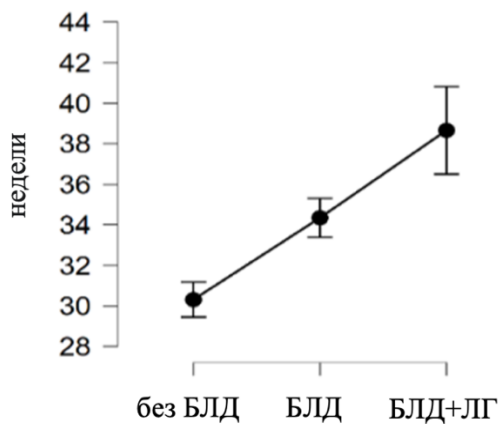


Рисунок 2 - Зависимость от кислорода в неделях в группах обследованных детей

Сравниваемые группы статистически значимо отличались по продолжительности ИВЛ у детей, которая резко возрастала в следующем порядке: дети без БЛД < дети, страдающие БЛД < дети с БЛД-ассоциированной ЛГ (Таблица 7, Рисунок 3). Дети, страдающие БЛД, имели более длительные периоды ИВЛ в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, чем дети без БЛД и БЛД, не осложненной ЛГ. Только четверо из обследуемых детей не находились на искусственной вентиляции легких в раннем неонатальном периоде.

Таблица 7 - Длительность ИВЛ в группах обследованных детей

Группы	ИВЛ, сут. <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	2,0 4,0 7,0	1 - 2	-18 -13 -3	-1,4	0,028
2 – БЛД	14 17 22	1 - 3	-58 -35 -25	-1,6	0,000001
3 – БЛД+ЛГ	29 39 59	2 - 3	-45 -22 -12	-1,1	0,0004
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта без БЛД БЛД БЛД+ЛГ					

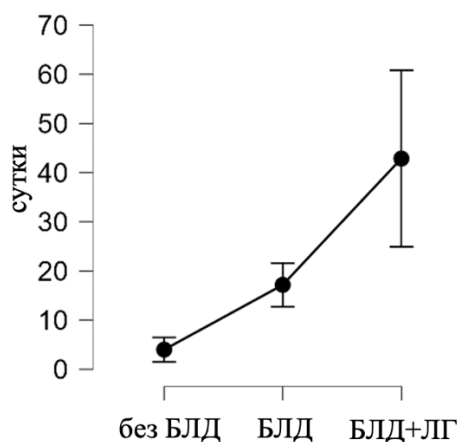


Рисунок 3 - Длительность ИВЛ в группах обследованных детей

Проанализирована сопутствующая патология у обследованных детей. Десять детей, страдающие БЛД-ассоциированной ЛГ (56%), один (3,5%) ребенок,

страдающий БЛД, не осложненной ЛГ, и 2 (12,5%) детей без БЛД имели в анамнезе судороги, зарегистрированные на электроэнцефалограмме ($p=0,00008$, $Cramer's V = 0,35$ 0,55 0,70). На момент проведения КРМ сна судороги были купированы и не регистрировались.

У 97% обследуемых детей развилась ретинопатия недоношенных. Проведение операции лазерной коагуляции сетчатки глаза было зарегистрировано у 4 (14%) детей, страдающих БЛД, и 9 (50%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ, ни одному ребенку без БЛД не потребовалось проведение данной операции ($p=0,0008$, $Cramer's V = 0,26$ 0,48 0,65).

Анемия недоношенных развилась у всех детей с БЛД, осложненной ЛГ, у 25 (89%) детей, страдающих БЛД, и 10 (62,5%) детей без анамнеза БЛД ($p>0,05$). Проведение гемотрансфузии потребовалось 17 (94%) пациентам с БЛД-ассоциированной ЛГ, 21 (75%) детям, страдающим БЛД, и 5 (31%) пациентам без БЛД ($p>0,05$).

Не получено статистически значимо разницы между исследуемыми группами детей по встречаемости внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) ($p>0,05$). Ни один ребенок не имел ВЖК 3 степени. У одного (3,5%) ребенка с БЛД и 2 (11%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени. ВЖК 1 степени выявлено у 7 (25%) детей, страдающих БЛД, 7 (39%) детей с БЛД, осложненной ЛГ, и 4 (25%) детей без БЛД. Один (3,5%) ребенок с диагнозом БЛД и один (6%) ребенок без БЛД страдали ПВЛ кистозной формы. У четверых (25%) детей без БЛД, 14 (50%) детей, страдающих БЛД, и 10 (55,5%) детей, страдающих БЛД-ассоциированной ЛГ, диагностирована бескистозная форма ПВЛ.

Шесть (33%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ страдали задержкой внутриутробного развития гипопластической формы. У четырех (14%) детей с БЛД и 4 (25%) детей без БЛД также диагностирован данный вариант ЗВУР. Статистически значимых отличий между сравниваемыми группами детей не получено ($p>0,05$).

Гипотрофический вариант ЗВУР диагностирован у 1 (5,5%) ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, у одного (6%) ребенка без БЛД и у троих (11%) детей, страдающих БЛД ($p>0,05$).

Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением, диагностирована у 10 (62,5%) пациентов без БЛД, 12 (43%) детей, страдающих БЛД, и у 4 (22%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ ($p>0,05$). Девять (56%) детей без БЛД, 12 (43%) детей с БЛД и 11 (61%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ перенесли некротизирующий энтероколит (НЭК) ($p>0,05$).

Получены статистически значимые отличия по встречаемости в сравниваемых группах. Дети с БЛД, осложненной ЛГ, чаще страдали от данного заболевания, чем в сравниваемых группах. Ни один обследуемый ребенок не страдал гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Трое (11%) детей с БЛД и 6 (33%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ страдали остеопенией недоношенных и получали этиотропную терапию. На момент выписки из стационара показатели уровней сывороточного общего кальция, фосфора и витамина D были в пределах возрастных норм.

Семь детей (44%) без БЛД и 25 детей, страдающих БЛД (89%), находились на грудном вскармливании. Только трое детей (17%) с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией получали грудное молоко. Это связано с тяжестью состояния матерей и младенцев и сопутствующей патологией у детей, требующей питания адаптированными смесями.

3.3 Акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных детей

Проанализированы особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей, участвовавших в исследовании. Данные представлены в таблице 8. Все

матери обследованных пациентов имели осложнения акушерско-гинекологического анамнеза хронической урогенитальной инфекцией (ХУГИ), в том числе, уреаплазменной. Беременность матерей детей без БЛД протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности. Развитию преждевременных родов способствовало возникновение острой плацентарной недостаточности вследствие отслойки нормально расположенной плаценты или развития преэклампсии тяжелой степени. У матерей детей, страдающих БЛД, в анамнезе отмечалось большее число преждевременных родов, чем у матерей детей без БЛД. Не получено значимых отличий по остальным параметрам.

Таблица 8 - Акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных детей

Размер группы, N			без БЛД	БЛД	БЛД+ЛГ	<i>p</i>
			16	28	18	
возраст матери (годы), <i>M</i> (min–max)			30 33 35	30 31 33	31 33 35	0,35
номер настоящей беременности	1	N	4	7	5	0,62
		<i>f</i> (%)	4 25 58	10 25 47	9 28 57	
	2–3	N	7	14	5	
		<i>f</i> (%)	18 44 75	27 50 73	9 28 57	
	4–7	N	5	7	8	
		<i>f</i> (%)	10 31 63	10 25 47	20 44 72	
наличие выкидышей в анамнезе	0	N	14	21	11	0,17
		<i>f</i> (%)	64 85 96	57 74 87	38 60 80	
	≥1	N	2	7	7	
		<i>f</i> (%)	4 15 36	13 26 43	20 40 62	
число медицинских абортов	0	N	10	20	10	0,51
		<i>f</i> (%)	38 62 82	53 70 85	34 55 76	
	1–4	N	6	8	8	
		<i>f</i> (%)	18 38 62	15 30 47	24 45 66	

Продолжение таблицы 8

Размер группы, N			без БЛД	БЛД	БЛД+ЛГ	p
			16	28	18	
наличие преждевременных родов в анамнезе	0	N	15	23	16	0,68
		f(%)	₇₁ 90 ₉₉	₆₄ 81 ₉₂	₆₇ 86 ₉₇	
	1–3	N	1	5	2	
		f(%)	₁ 10 ₂₉	₈ 19 ₃₆	₃ 14 ₃₃	
наличие замершей беременности в анамнезе	0	N	11	21	15	0,73
		f(%)	₄₄ 67 ₈₆	₅₇ 74 ₈₇	₆₀ 81 ₉₄	
	1–2	N	5	7	3	
		f(%)	₁₄ 33 ₅₆	₁₃ 26 ₄₃	₆ 19 ₄₀	
ХУГИ	нет	N	1	3	1	0,93
		f(%)	₂ 10 ₂₉	₄ 13 ₂₇	₁ 9 ₂₆	
	есть	N	15	25	17	
		f(%)	₇₁ 90 ₉₈	₇₃ 87 ₉₆	₇₄ 91 ₉₉	
наличие срочных родов в анамнезе	0	N	7	20	14	0,087
		f(%)	₂₃ 44 ₆₇	₅₃ 70 ₈₅	₅₄ 76 ₉₁	
	1–3	N	9	8	4	
		f(%)	₃₃ 56 ₇₇	₁₅ 30 ₄₇	₉ 24 ₄₆	
хроническая плацентарная недостаточность	нет	N	2	3	0	0,40
		f(%)	₄ 15 ₃₆	₄ 13 ₂₇	_{0,0} 4 ₁₈	
	есть	N	14	25	18	
		f(%)	₆₄ 85 ₆₄	₇₃ 87 ₉₆	₈₂ 96 ₁₀₀	
олигогидрамнион	нет	N	14	19	14	0,37
		f(%)	₆₄ 85 ₉₆	₄₉ 67 ₈₂	₅₄ 76 ₉₁	
	есть	N	2	9	4	
		f(%)	₄ 15 ₃₆	₁₈ 33 ₅₁	₉ 24 ₄₆	
Примечание: M – среднее, f – относительная частота встречаемости						

Все матери обследованных пациентов имели отягощенный соматический анамнез, повлиявший на течение беременности и способствовавший преждевременным родам. Так, у матери пациента, страдающего тяжелой степенью БЛД, осложненной легочной гипертензией, на сроке 16 недель беременности впервые диагностирована системная красная волчанка, протекавшая с дебютом волчаночного нефрита и нейропатией. Ранее у нее выявлены образование передней створки митрального клапана, неинфекционный тромбэндокардит митрального клапана (эндокардит Либбмана-Сакса), подострый инфекционный эндокардит митрального клапана и тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Всю беременность пациентка находилась под наблюдением ревматолога поликлиники по месту жительства. В 16 недель беременности из-за угрозы прерывания беременности прошла стационарное лечение.

Одна мать ребенка с диагностированной БЛД-ассоциированной легочной гипертензией страдала серонегативным спондилоартритом. Активности процесса за время беременности не выявлено.

Из анамнеза матери ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией известно, что она перенесла тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии в 2017 году и страдала легочной гипертензией 2 степени, отеком легких неясной этиологии, митральной регургитацией 2 степени, пульмональной регургитацией 3 степени. Пациентка всю беременность состояла на учете у кардиолога поликлиники по месту жительства.

У матери детей (дихориальная диамниотическая двойня), страдающих легкой степенью БЛД, в анамнезе имели место эктопия шейки матки (карцинома *in situ* в 2010 году, конизация шейки матки) в сочетании с аномалией развития мочеполовой системы (седловидная матка). Пациентка во время беременности находилась под наблюдением гинеколога-онколога в онкологическом диспансере.

Четыре матери обследуемых детей, страдавших БЛД легкой или средней степенью тяжести, в анамнезе имели врожденные пороки сердца (ВПС).

Зарегистрирован один случай носительства генов, ассоциированных с патологией гемостаза, в сочетании с кардиомиопатией, легочной гипертензией 3 степени и хронической сердечной недостаточностью 1 степени, 2 функционального класса (ФК) по NYHA (англ. New York Heart Association Functional Classification, функциональная классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов хронической сердечной недостаточности) и синдромом Эйзенменгера на фоне врожденного порока сердца (дефект межжелудочковой перегородки). Пациентка наблюдалась у кардиолога на протяжении всей беременности.

Одна пациентка наблюдалась у кардиолога по поводу левосформированного праворасположенного сердца в сочетании с двойным отхождением сосудов от правого желудочка, дефектом межжелудочковой перегородки с двунаправленным сбросом и легочной гипертензией 3 степени, относительной недостаточностью трикуспидального клапана 1-2 степени и рецидивирующими легочными кровотечениями.

Одна пациентка страдала хроническим нефритическим синдромом (фокально-сегментарный гломерулосклероз в стадии ремиссии), наследственной тромбофилией (носительство гетерозиготной мутации Лейдона и гена протромбина), ВПС (мембранозный дефект межжелудочковой перегородки), вторичной легочной гипертензией 1 степени, хронической сердечной недостаточностью 1 ФК по NYHA и дыхательной недостаточностью 1 степени.

Одна пациентка наблюдалась у кардиолога по поводу дилатационной кардиомиопатии на фоне ВПС (открытый артериальный проток гемодинамически незначимый) в сочетании с относительной митральной недостаточностью 3 степени, трикуспидальной недостаточностью 2 степени и нарушением ритма сердца (желудочковая экстрасистолия 5 градации по Ryan, пароксизмальная желудочковая тахикардия), легочной гипертензией 2 степени, гидроперикардом и двусторонним гидротораксом.

Одна пациентка на протяжении всей беременности находилась на постоянной противосудорожной терапии в виду генерализованной идиопатической эпилепсии с целью поддержания медикаментозной ремиссии.

Диффузно-узловой нетоксический зоб, эутиреоз диагностирован у трех матерей обследуемых детей. У семи пациенток зарегистрирован хронический гастрит в стадии ремиссии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей выявлена у 5 пациенток. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии был в анамнезе у 6 пациенток. Миопией слабой степени страдали 9 пациенток. У трех пациенток выявлена хроническая артериальная гипертензии 1-2 степени. Все матери обследуемых детей на протяжении беременности находились под наблюдением акушера-гинеколога и профильных специалистов в женской консультации и поликлиниках по месту жительства.

Всем матерям обследуемых пациентов перед родами выполнены анализы на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) и ВИЧ-инфекции (Anti-HIV). Все женщины имели отрицательный результат.

3.4 Данные кардиореспираторного мониторингирования сна

3.4.1 Сатурация кислорода у обследованных детей

В ходе выполнения кардиореспираторного мониторингирования сна не задокументировано ни одного нежелательного явления. Проведение КРМ позволило установить различия по респираторным параметрам между детьми исследуемых групп. У детей с БЛД-ассоциированной ЛГ средняя сатурация кислорода в среднем была на 4,3% ниже, чем у детей без БЛД, и на 3,1%, чем у детей, страдающих БЛД (Таблица 9, Рисунок 4).

Таблица 9 - 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					

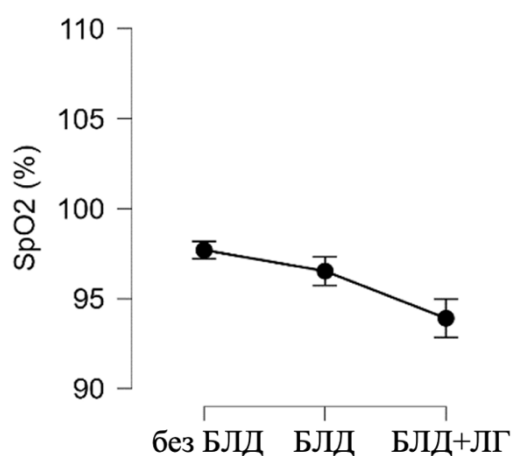


Рисунок 4 - Средняя сатурация кислорода в группах обследованных детей

Дети, страдающие БЛД, отличались более низкими показателями сатурации кислорода, чем дети без БЛД. Статистически значимой разницы между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией не получено (Таблица 10, Рисунок 5).

Таблица 10 - Минимальная сатурация кислорода в группах обследованных детей

Группа	Минимальная SpO ₂ , <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	84 87 89	1 - 2	2 6 11	0,7	0,027
2 – БЛД	76 81 83	1 - 3	3 8 11	2,4	0,015
3 – БЛД+ЛГ	77 79 81	2 – 3	-3,4 1,5 5,5	0,2	0,80
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

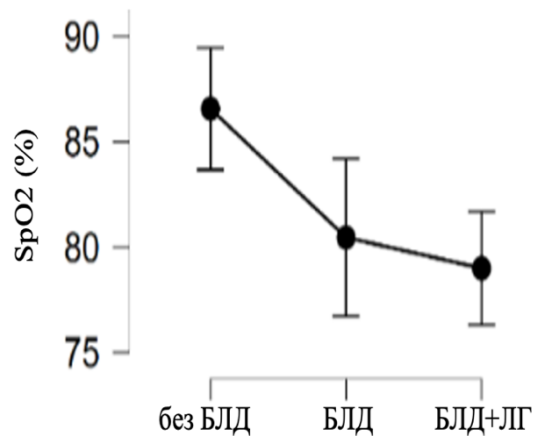


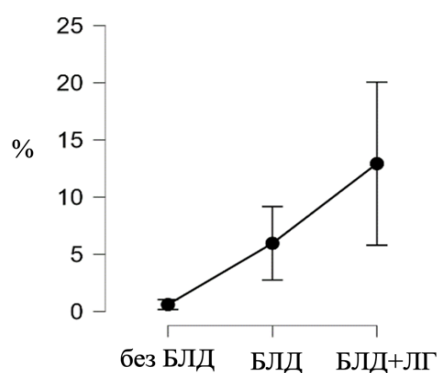
Рисунок 5 - Минимальная сатурация кислорода в группах обследованных детей

Обращает внимание, что дети, страдающие БЛД (независимо от наличия/отсутствия легочной гипертензии), проводили больший процент времени с SpO₂ <90% во время сна на момент проведения мониторингования, чем дети без БЛД (Таблица 11, Рисунок 6).

Таблица 11- Процент времени, проведенный обследованными детьми с $SpO_2 < 90\%$

Группы	Время с $SpO_2 < 90\%$, M (95% ДИ), %	Сравниваемые группы	MD	SES	p
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

Рисунок 6 - Процент времени, проведенный обследованными детьми с $SpO_2 < 90\%$

Не получено различий по времени, проведенному обследованными детьми, с $SpO_2 < 80\%$ (Таблица 12).

Таблица 12 - Процент времени, проведенный обследованными детьми с $SpO_2 < 80\%$

Группы	Время с $SpO_2 < 80\%$, M (95% ДИ), %	Сравниваемые группы	MD	SES	p
1 - без БЛД	0,0 0,0 0,0	1 - 2	-1,4 -0,4 -0,1	-0,39	0,38
2 – БЛД	0,1 0,4 1,4	1 - 3	-0,9 -0,3 -0,1	-0,60	0,64
3 – БЛД+ЛГ	0,1 0,3 1,0	2 – 3	-0,4 0,1 0,9	0,10	0,93

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

3.4.2 Индекс десатурации у обследованных детей

Выявлено, что дети, страдающие БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, статистически значимо отличались по значению индекса десатурации (ИД) от детей без анамнеза БЛД. Различий по данному признаку между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено. Также дети без БЛД не отличались от детей, страдающих БЛД (Таблица 13, Рисунок 7).

Таблица 13 - Индекс десатурации в группах обследованных детей

Группы	ИД, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
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: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

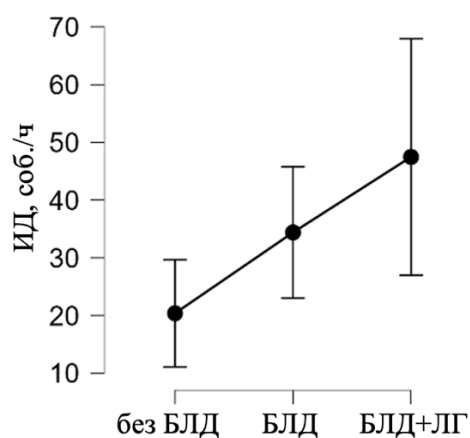


Рисунок 7 - Индекс десатурации в группах обследованных детей

Новорожденные с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией имели более высокое число событий десатураций в час, произошедших с $SpO_2 < 90\%$, чем дети без БЛД, но не отличались от детей, страдающих БЛД (Таблица 14, Рисунок 8).

Таблица 14 – Индекс десатураций при $SpO_2 < 90\%$ в группах обследованных детей

Группы	ИД при $SpO_2 < 90\%$, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
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: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

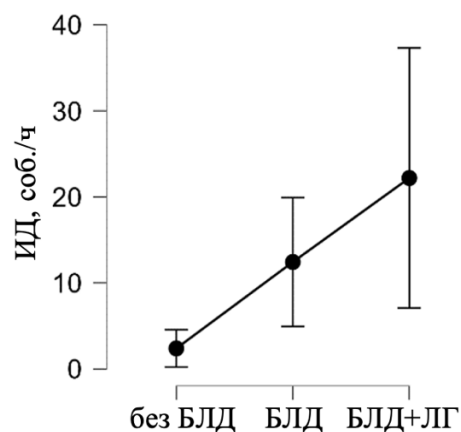


Рисунок 8 - Индекс десатураций при $SpO_2 < 90\%$ в группах обследованных детей

Не получено статистически значимых различий по числу событий десатураций в час, произошедших с $SpO_2 < 80\%$, между сравниваемыми группами (Таблица 15).

Таблица 15– Индекс десатураций при SpO₂ <80% в группах обследованных детей

Группы	ИД при SpO ₂ <90%, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	0,1 0,2 1,0	1 - 2	-3,6 -1,3 -0,3	-0,4	0,37
2 – БЛД	0,6 1,5 4,0	1 - 3	-3,1 -0,9 -0,1	-0,5	0,65
3 – БЛД+ЛГ	0,4 1,2 2,9	2 – 3	-1,4 0,5 2,2	0,1	0,90
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

Дети, страдающие БЛД-ассоциированной ЛГ, имели большее число эпизодов десатураций в пределах <5% и 5-9% по сравнению с детьми, не страдающими БЛД. Статистически значимых различий по данным параметрам между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено (Таблица 16, Рисунок 9, Таблица 17, Рисунок 10).

Таблица 16 - Индекс десатураций в пределах <5% в группах обследованных детей

Группы	ИД, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	7 11 16	1 - 2	-12 -5 1	-0,5	0,42
2 – БЛД	12 17 22	1 - 3	-20 -12 -4	-1,0	0,024
3 – БЛД+ЛГ	18 23 31	2 – 3	-15 -7 2	-0,5	0,18
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

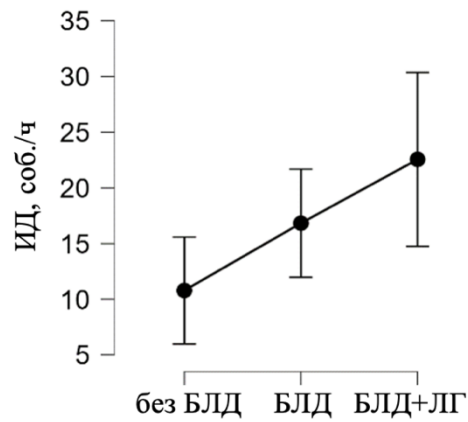


Рисунок 9 - Индекс десатураций в пределах <5% в группах обследованных детей

Таблица 17 - Индекс десатураций в пределах 5-9% в группах обследованных детей

Группы	ИД, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	5 9 14	1 - 2	-13 -5 2	-0,4	0,57
2 – БЛД	10 14 22	1 - 3	-27 -13 -5	-0,9	0,05
3 – БЛД+ЛГ	15 22 34	2 – 3	-22 -8 2	-0,5	0,22
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

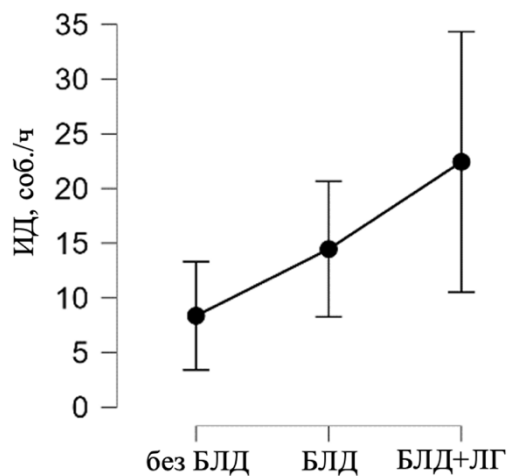


Рисунок 10 - Индекс десатураций в пределах 5-9% в группах обследованных детей

Не получено значимых различий между сравниваемыми группами по числу эпизодов десатураций в пределах 10-20% (Таблица 18).

Таблица 18 - Индекс десатураций в пределах 10-20% в группах обследованных детей

Группы	ИД, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	0,4 1,1 3,2	1 - 2	-5,8 -1,8 0,1	-0,3	0,53
2 – БЛД	1,3 2,8 8,2	1 - 3	-5,3 -1,3 0,2	-0,4	0,71
3 – БЛД+ЛГ	1,3 2,5 6,7	2 – 3	-2,7 0,4 3,6	-0,3	0,53
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

3.4.3 Эпизоды апноэ и периодического дыхания у обследованных детей

Проанализирована встречаемость эпизодов апноэ и их характеристики, используя следующие параметры: максимальная и средняя длительность эпизодов апноэ, степень снижения SpO₂ или десатурация в момент события апноэ (разница между SpO₂ в начале апноэ и минимальным значением, которого она достигала в результате апноэ). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по значениям индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) не получено (Таблица 19, Рисунок 11).

Таблица 19 – Индекс апноэ/гипопноэ в группах обследованных детей

Группы	ИАГ, событий/час <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
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

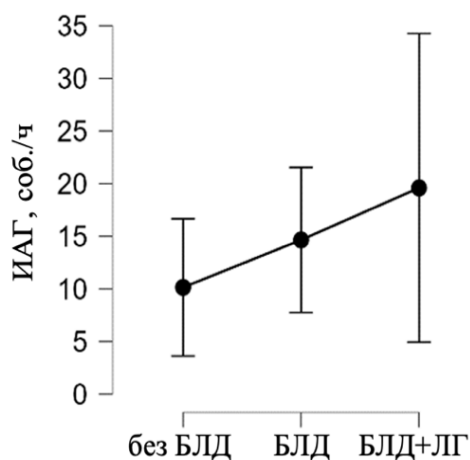


Рисунок 11 - Индекс апноэ/гипопноэ в группах обследованных детей

В таблице 20 и на рисунке 12 представлены результаты сравнения числа эпизодов обструктивного апноэ (ОА) у обследованных детей по группам. Можно видеть, что 95%-ДИ для средних у всех сравниваемых групп перекрываются, следовательно, по этому показателю все три группы статистически неразличимы. Об этом же свидетельствуют высокие *p*-значения. Все три эффекта (разности средних *MD*) следует признать клинически маловажными: значения *SES* по не превышают значение *SES* = 1 ($SES_{1-0} = 0,1$; $SES_{2-0} = 0,5$ и $SES_{2-1} = 0,6$).

Таблица 20 - Индекс обструктивного апноэ в группах обследованных детей

Группы	ОА, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
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: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

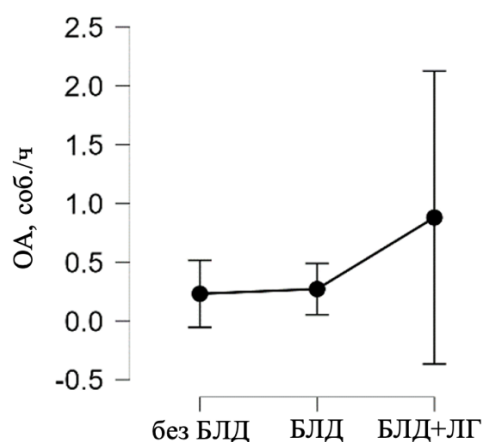


Рисунок 12 - Индекс обструктивного апноэ в группах обследованных детей

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

Зарегистрированы эпизоды апноэ обструктивного генеза, длящиеся >10 секунд, у 3 детей с БЛД, 3 детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и у одного пациента без БЛД. Однако только у двоих детей, страдающих БЛД, зарегистрированы эпизоды

обструктивного апноэ длительностью >10 секунд, сопровождавшиеся брадикардией <100 ударов в минуту и десатурацией $\geq 3\%$ (клиническое определение эпизода апноэ).

Ребенку с БЛД, осложненной ЛГ, с высокими показателями индексов апноэ обструктивного и смешанного генеза (5,8 и 2,4 событий/час, соответственно), диагностированных при первом обследовании в 38 недель ПМВ, проведены повторные мониторирования (через 1 и 3 месяца после выписки из стационара), в ходе которых данные эпизоды не зафиксированы. Отмечается положительная динамика в виде прироста средней сатурации кислорода и уменьшения десатурационного индекса. Однако отмечается рост индекса центральных апноэ в 53 недели ПМВ по сравнению с 28 неделями гестации (Таблица 21).

Таблица 21 - Респираторные параметры ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией в динамике

Параметры КРМ	1 КРМ	2 КРМ	3 КРМ
ПМВ, недель	38	44	53
ЦА, событий/час	4,4	5,8	10
ОА, событий/час	4,7	0	0
СМА, событий/час	2,4	0	0
средняя SpO ₂ , %	94,3	95,8	95,8
ИД, событий/час	29,5	7,5	3,9
Примечание: ПМВ – постменструальный возраст, ЦА – центральное апноэ, ОА – обструктивное апноэ, СМА – смешанное апноэ, ИД – индекс десатурации			

По встречаемости эпизодов апноэ смешанного генеза (СМА) сравниваемые группы детей статистически не отличались (Таблица 22). Двое детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией имели высокие значения данного показателя: 2,4 и 5,9 событий/час, только один ребенок с БЛД имел показатель 1,0 событий/час. У детей без БЛД событий смешанного апноэ не зарегистрировано.

Таблица 22 - Индекс смешанного апноэ в группах обследованных детей

Группы	СмА, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	0,0 0,0 0,1	1 - 2	-0,3 -0,1 0,0	-0,5	0,90
2 – БЛД	0,1 0,1 0,3	1 - 3	-2,1 -0,5 -0,1	-0,5	0,18
3 – БЛД+ЛГ	0,1 0,5 1,8	2 – 3	-2,0 -0,3 0,0	-0,4	0,26
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

В таблице 23 представлены результаты числа эпизодов центрального апноэ (ЦА) сравниваемых групп. 95%-ДИ для средних у данных групп перекрываются, и по этому признаку все три группы статистически неразличимы. Об этом же свидетельствуют высокие *p*-значения. Все три эффекта (разности средних *MD*) следует признать клинически маловажными: значения *SES* по не превышают значение *SES* = 1 (*SES*₁₋₀ = 0,3; *SES*₂₋₀ = 0,5 и *SES*₂₋₁ = 0,5).

Таблица 23 - Индекс центрального апноэ в группах обследованных детей

Группы	ЦА, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	0,6 1,1 2,2	1 - 2	-5,0 -1,1 0,1	-0,3	0,95
2 – БЛД	1,1 2,3 6,4	1 - 3	-29,2 -8,4 -2,3	-0,5	0,12
3 – БЛД+ЛГ	3,5 9,8 30,6	2 – 3	-27,7 -7,2 -0,9	-0,5	0,12
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

Отсутствие статической значимости может быть обусловлено большим варьированием значений у детей, страдающих БЛД-ассоциированной ЛГ. Возможно, при исследовании групп большего объема различия станут более выраженными.

Эпизоды центрального апноэ продолжительностью >10 секунд были выявлены у 8 детей с БЛД (4 детей группы БЛД и 4 детей группы БЛД+ЛГ) и у одного пациента без БЛД. При этом только у двоих детей, страдающих БЛД, зарегистрированы эпизоды апноэ центрального генеза продолжительностью >10 секунд, сопровождавшиеся брадикардией <100 ударов в минуту и десатурацией $\geq 3\%$ (клиническое определение эпизода апноэ).

При анализе встречаемости эпизодов клинически значимых гипопноэ и средней и максимальной продолжительности эпизодов апноэ/гипопноэ сравниваемые группы статистически не различались (Таблица 24, Таблица 25, Таблица 26).

Таблица 24 - Индекс гипопноэ в группах обследованных детей

Группы	Гипопноэ, соб./ч <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	5 9 19	1 - 2	-13 -2 6	-0,2	0,88
2 – БЛД	6 12 21	1 - 3	-12 -1 7	-0,1	0,96
3 – БЛД+ЛГ	5 11 22	2 – 3	-9 1 10	0,1	0,97
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

Таблица 25 - Средняя длительность эпизода апноэ/гипопноэ в группах обследованных детей

Группы	Ср. длительность апноэ, сек <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	4,2 5,9 8,4	1 - 2	-4,2 -1,8 1,0	-0,4	0,50
2 – БЛД	6,3 7,6 10,0	1 - 3	-4,5 -1,6 1,6	-0,32	0,63
3 – БЛД+ЛГ	5,6 7,4 10,7	2 – 3	-2,8 0,1 3,0	0,04	0,99
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

Таблица 26 - Максимальная длительность эпизода апноэ/гипопноэ в группах обследованных детей

Группа	Макс. длит. апноэ, сек. <i>M</i> (95% ДИ)	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i>
1 - без БЛД	8 13 20	1 - 2	-21 -8 0	-0,4	0,32
2 – БЛД	15 21 34	1 - 3	-11 -5 4	-0,4	0,77
3 – БЛД+ЛГ	13 17 24	2 – 3	-3 4 17	0,2	0,72
Примечание: <i>M</i> – среднее, <i>MD</i> – разность средних, <i>SES</i> – стандартизированный размер эффекта					

Тринадцать пациентов с БЛД-ассоциированной ЛГ (71%) имели эпизоды периодического дыхания (ПД), у девяти из них они сопровождались падением сатурации кислорода ниже 90% во время сна. Семнадцать детей, страдающие БЛД (56%), имели данные эпизоды, лишь 4 пациента без БЛД (27%) имели данные эпизоды (Таблица 27, Рисунок 13).

Таблица 27 - 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: <i>Cramer's V</i> – коэффициент Крамера							

Дети с БЛД-ассоциированной ЛГ статистически значимо отличались по встречаемости эпизодов периодического дыхания от детей без БЛД ($p=0,024$) и не имели различий с детьми, страдающими БЛД ($p=1,00$). Также пациенты, страдающие

БЛД, имели тенденцию к большей встречаемости эпизодов ПД по сравнению с детьми без БЛД ($p=0,063$).

3.5 Эхокардиографические показатели и данные электрокардиографии у обследованных детей

Анамнестически по данным эхокардиографии, проведенной в раннем неонатальном периоде, двое (12,5%) детей без БЛД, 10 (35,7%) пациентов, страдающих БЛД, и 7 (39%) человек с БЛД-ассоциированной ЛГ имели открытый артериальный проток (ОАП) ($p=0,24$, *Cramer's V*=0,21). Одному ребенку с БЛД-ассоциированной ЛГ и четверым детям с БЛД ОАП был закрыт оперативным путем в периоде новорожденности, остальным – медикаментозно. На момент проведения кардиореспираторного мониторинга сна по данным ЭхоКГ ОАП не регистрировался. Трое (18,7%) детей без БЛД и четверо (14%) детей с БЛД имели гемодинамически незначимый дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) ($p=0,18$, *Cramer's V*=0,235). Гемодинамически незначимое открытое овальное окно (ООО) диагностировано у 14 (87,5%) детей без БЛД, 23 (82%) детей, страдающих БЛД, и 16 (89%) детей с БЛД-ассоциированной ЛГ ($p=0,79$, *Cramer's V*=0,087).

По данным ЭхоКГ среднее расчетное давление в легочной артерии у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ составило $36 \pm 42 \pm 47$ (95% ДИ) мм.рт.ст. У семи (39%) детей этой группы была выявлена умеренная гипертрофия правого желудочка, у 4 (22%) детей - дилатация правых отделов сердца. Трикуспидальная регургитация 1 степени диагностирована у всех пациентов с БЛД, осложненной ЛГ.

Проанализированы данные рутинной электрокардиографии (ЭКГ) у детей, участвующих в исследовании, выполненной в условиях стационара. По данным электрокардиографии трое детей (19%) без БЛД имели нарушение ритма сердца в виде умеренной синусовой тахикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса

и повышения электрической активности правого желудочка. У одного новорожденного без БЛД диагностированы транзиторный феномен ВПВ (англ. WPW, Вольф-Паркинсон-Уайт), поздние желудочковые экстрасистолы. Во время пребывания в стационаре ребенок находился под наблюдением кардиолога, после выписки состоял на учете у кардиолога в поликлинике по месту жительства. У двоих детей, страдающих БЛД, выявлены синусовая тахикардия и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. У одного ребенка с БЛД помимо данных нарушений диагностированы метаболические и диффузные дистрофические изменения в миокарде желудочков. Трое детей с БЛД-ассоциированной ЛГ страдали синусовой тахикардией, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Все обследуемые дети консультированы детским кардиологом во время пребывания в стационаре и не требовали проведения специализированной терапии.

3.6 Динамика кардиореспираторных и эхокардиографических показателей у обследованных детей

Динамическое наблюдение за детьми, родившимися раньше срока, играет важную роль в современной тактике врача, поскольку позволяем своевременно выявить патологические состояния и предпринять необходимые терапевтические мероприятия с целью их устранения.

Двенадцати недоношенным новорожденным выполнены в динамике кардиореспираторное мониторирование сна в домашних условиях в течение 4-12 часов и эхокардиография. Четверо детей страдали БЛД-ассоциированной ЛГ, один ребенок без БЛД, у остальных детей диагностирована БЛД. Исследование выполнено одному ребенку в 5 скорректированных месяцев жизни (54 недель ПМВ) и двенадцати детям в 9-10 скорректированных месяцев жизни (73-89 недель ПМВ). Во время КРМ дети находились без кислородной поддержки и рутинного мониторирования

Таблица 28 - Динамика средней сатурации кислорода и индекса десатурации

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			
SpO ₂ , %	89-99	92-99	94 95 97	95 96 97	-3 -1 1	-0,3 0,3 0,9	0,31
SpO ₂ минимальная, %	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	-2,2 3,9 10,1	-0,2 0,4 1,0	0,19
время, проведенно е 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, проведенно е 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 – стандартизированный размер эффекта

У одного ребенка с БЛД-ассоциированной ЛГ во время второго исследования зарегистрировано снижение среднего значения SpO₂ до 91,7% (95,7% при первом исследовании) в связи с гипоплазией правого легкого, диагностированной в 6 скорректированных месяцев жизни, и нарастанием симптомов легочной гипертензии.

Выявлена тенденция к снижению 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 29).

Таблица 29 - Динамика индекса апноэ/гипопноэ

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	0,00,6 _{1,2}	0,072
гипопноэ, событий/час	0-73	0-3,6	1 11 24	0,1 0,7 1,3	-3 10 23	-0,10,5 _{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	-0,40,2 _{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	-0,10,5 _{1,1}	0,13
СМА, 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	-0,10,5 _{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	-0,50,1 _{0,7}	0,76

Примечание: *M* – среднее, *MD* – разность средних, *SES* – стандартизированный 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 ЛГ ($p=0,016$, $SES=1,3$).

При проведении ЭХОКГ в динамике не зарегистрировано повышение среднего и систолического давлений в легочной артерии выше нормы у детей, не страдавших ранее легочной гипертензией. У 4 детей с БЛД-ассоциированной ЛГ среднее расчетное давление составило 13, 26,3, 33 и 44 мм.рт.ст., соответственно.

3.7 Встречаемость БЛД- ассоциированной легочной гипертензии: мета-анализ

Систематический обзор современной литературы, в которой отражена проблема нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, необходим для лучшего понимания глубины освещенности этой темы в современной науке и определения частоты развития нарушений дыхания у данной категории пациентов. С этой целью проведен мета-анализ результатов исследований разных групп авторов. Поиск материала осуществлялся с помощью следующих баз данных: PubMed, Medline, Google search, ключевыми словами для поиска являлись «bronchopulmonary dysplasia», «pulmonary hypertension», «preterm infants», «недоношенные дети», «бронхолегочная дисплазия», «легочная гипертензия». В базу данных для статистической обработки включены результаты исследований недоношенных детей, рожденных ранее 32 недель гестации, опубликованных в англо- и русскоязычных рецензируемых журналах с 2007 года. Исследования носили как экспериментальный, так и наблюдательный характер, были проспективные и ретроспективные. Включены исследования, в которых предоставлялось достаточно данных о встречаемости легочной гипертензии у детей с БЛД для сопоставления информации.

Проанализированы 102 источника литературы, 27 из них вошли в конечную базу данных [3, 17, 23, 26, 35, 38, 45, 46, 47, 54, 74, 96, 98, 99, 104, 105, 116, 121, 123, 127, 157, 162, 164, 165, 170, 171, 172]. Также представлены собственные данные. Двадцать один доклад исключен ввиду повторения информации, 54 источника исключены в силу отсутствия достаточного количества информации для анализа.

Поскольку в мета-анализе всегда присутствует клиническое и методологическое разнообразие, то статистическая неоднородность неизбежна [83]. В настоящее время разработаны методы количественной оценки несоответствия между исследованиями, которые смещают акцент с проверки наличия неоднородности на оценку ее влияния на мета-анализ. Полезной и наиболее широко используемым для количественной оценки несоответствия является индекс, обозначаемый как I^2 и выражаемый в процентах:

$$I^2 = \frac{\chi^2 - df}{\chi^2} \times 100\%$$

В этом уравнении χ^2 – это статистика критерия хи-квадрат, а df – ее степени свободы. Индекс I^2 описывает долю (в процентах) изменчивости оценок эффекта, которая вызвана неоднородностью, а не ошибкой выборки (случайностью).

Руководство по составлению систематических обзоров медицинских вмешательств Кокрановского сотрудничества предлагает следующую вербальную (словесную) интерпретацию оценки на основе индекса I^2 [83]:

- 0-40% – незначительное несоответствие (гетерогенность);
- 30-60% – умеренное несоответствие (гетерогенность);
- 50-90% – значительное несоответствие (гетерогенность);
- 75-100% – высокая степень несоответствия (гетерогенности).

Из таблицы 30 следует, что полученные данные сопоставимы с результатами других исследователей. Данные упорядочены в порядке уменьшения значений анализируемых долей.

Таблица 30 - Результаты мета-анализа

Исследование	Год	Всего пациентов	БЛД	БЛД+ЛГ	Доля БЛД+ЛГ, %	<i>p</i>	<i>I</i> ²
McCrary A.W.	2016	29	16	13	28 45 63	0,072	21%
Khemani E.	2007	42	24	18	29 43 58		
Kim D.H.	2014	37	22	15	26 41 57		
Solomakha A.	2021	46	28	18	26 39 54		
Vayaltrikkovil S.	2019	126	78	48	30 38 47		
Kwon H.W.	2016	42	26	16	25 38 53		
Slaughter J.L.	2011	78	49	29	27 37 48		
Kumar V.H.S.	2017	183	122	61	27 33 40		
Stuart B.D.	2013	62	43	19	21 31 43		
Check J.	2013	138	99	39	21 28 36		
Weismann C.G.	2017	159	115	44	21 28 35		
Choi E.K.	2015	194	144	50	20 26 32		
Trittman J.K.	2013	140	104	36	19 26 34		
Kim D.H.	2012	98	73	25	18 26 35		
Trittman J.K.	2016	98	73	25	18 26 35		
An H.S.	2010	116	87	29	18 25 34		
Montgomery A.M.	2016	20	15	5	11 25 47		
Nakanishi H.	2016	80	60	20	17 25 36		
Choi E.K.	2019	81	61	20	17 25 36		
Ali Z.	2013	74	57	17	15 23 34		
Dasgupta S.	2018	36	28	8	12 22 38		
Всего		1879	1324	555	28 30 32		

Продолжение таблицы 30

Исследование	Год	Всего пациентов	БЛД	БЛД+ЛГ	Доля БЛД+ЛГ, %	<i>p</i>	<i>I</i> ²
Bhat R.	2012	145	119	26	13 18 25	0,058	51%
Mourani P.M.	2015	277	238	39	10 14 19		
Bruno C.J.	2015	303	266	37	9 12 16		
Gentle S.J.	2019	17	15	2	4 12 35		
Vyas-Read S.	2017	556	497	59	8 11 13		
Aswani R.	2016	230	211	19	5 8 13		
Всего		1528	1346	182	10 12 14		
Waruingi W.	2014	450	421	29	4,5 6,6 9,1		
<i>p</i>		10 ⁻⁴¹					
<i>I</i> ²		90%					
Примечание: <i>I</i> ² – индекс несоответствия (гетерогенности)							

Анализируемые данные статистически высоко значимо неоднородны (гетерогенны), $p = 10^{-41}$. Однако среди них удастся выделить две внутренне статистически значимые подгруппы (блоки). Одну группу составляют значения из 21 первой строки ($p = 0,072$). Вторую внутренне однородную подгруппу составляют шесть следующих строк ($p = 0,058$). Обособленной оказывается последняя строка – данные из работы Waruingi W., Mhanna M. J. [172], которые статистически высоко значимо отличаются от всех остальных 27 наборов данных. Наглядно это видно из сопоставления доверительных интервалов для сводных (обобщенных) долей больных с БЛД-ассоциированной ЛГ среди больных с БЛД в выявленных подгруппах (блоках). Эти ДИ взаимно не перекрываются: 28 30 32, 10 12 14 и 4,5 6,6 9,1%.

Результаты мета-анализа отображают два типа графиков: древовидный (forest plot) и воронкообразный (funnel plot). Структура древовидного графика следующая: ось абсцисс – значения долей; в левом столбце указаны источники данных (первый

автор и год публикации); в правых столбцах указаны вес источников (пропорциональны объемам выборок и обратно пропорциональны стандартным ошибкам), значения точечных оценок долей и границы 95%-ДИ (в квадратных скобках). Другими словами, очевидно, что, чем больше объем выборки и, соответственно, чем меньше стандартная ошибка или чем уже ДИ, тем больший вес имеют данные. На древовидных графиках представлены следующие данные: закрашенные квадраты – точечные оценки долей, горизонтальные отрезки – 95%-ДИ. Исходные данные упорядочены по мере уменьшения долей. Под горизонтальной линией справа представлена обобщенная (сводная) оценка доли с 95%-ДИ. На графике – это ромб с границами 95%-ПИ (предсказательного интервала). Воронкообразные графики (со значениями долей по оси абсцисс и их стандартных ошибок по оси ординат) позволяют наглядно выявлять значения, которые вносят основной вклад в наблюдаемую неоднородность. Светло-серые границы воронки – 95%-е доверительные зоны, темно-серые – 99,7%-е доверительные зоны. Для лучшей визуализации данные были представлены тремя разными рисунками, в которых были отображены результаты мета-анализа всех 28 источников (Рисунок 13), первых 21 источника (Рисунок 14) и предпоследних 6 источников литературы (Рисунок 15).

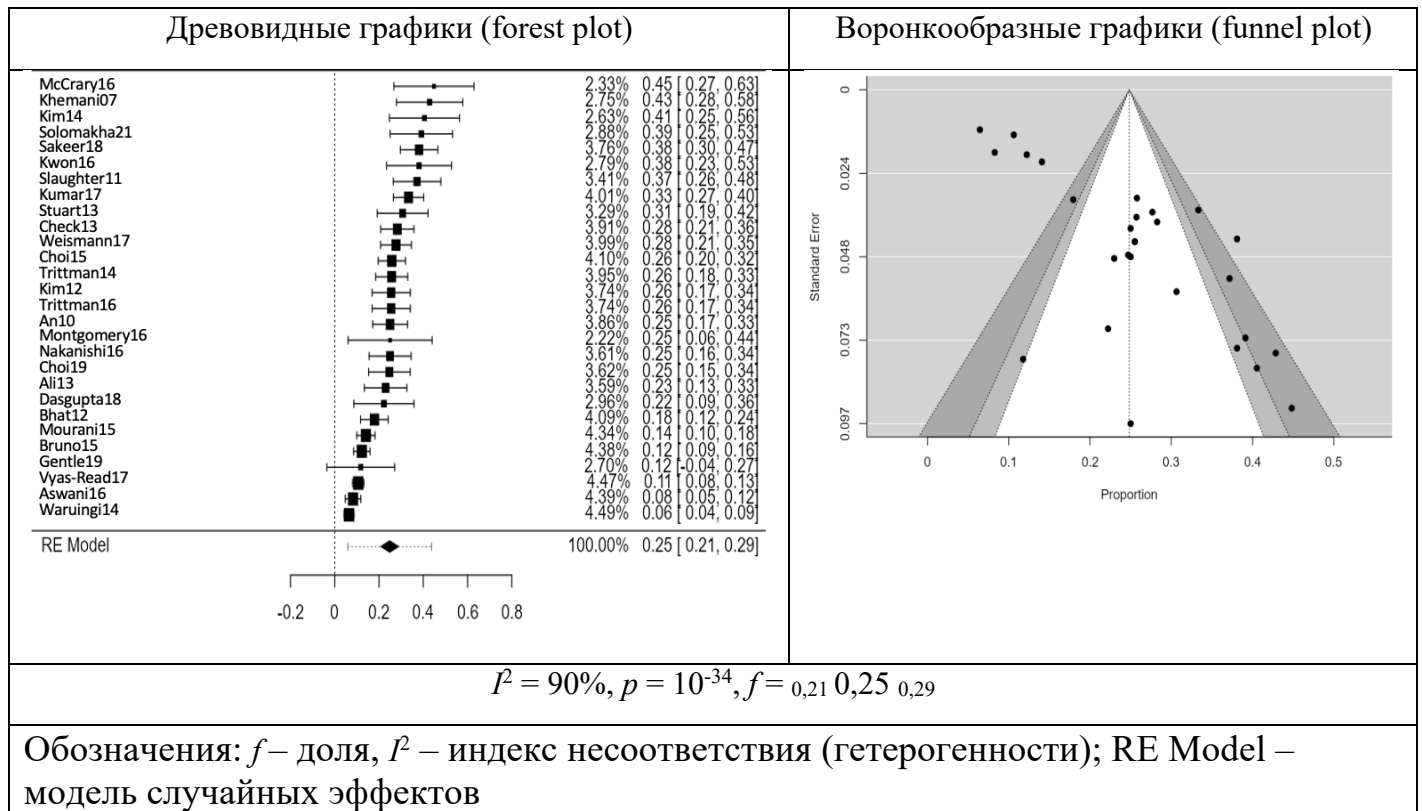


Рисунок 13 - Результаты мета-анализа: встречаемость БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей (28 авторов)

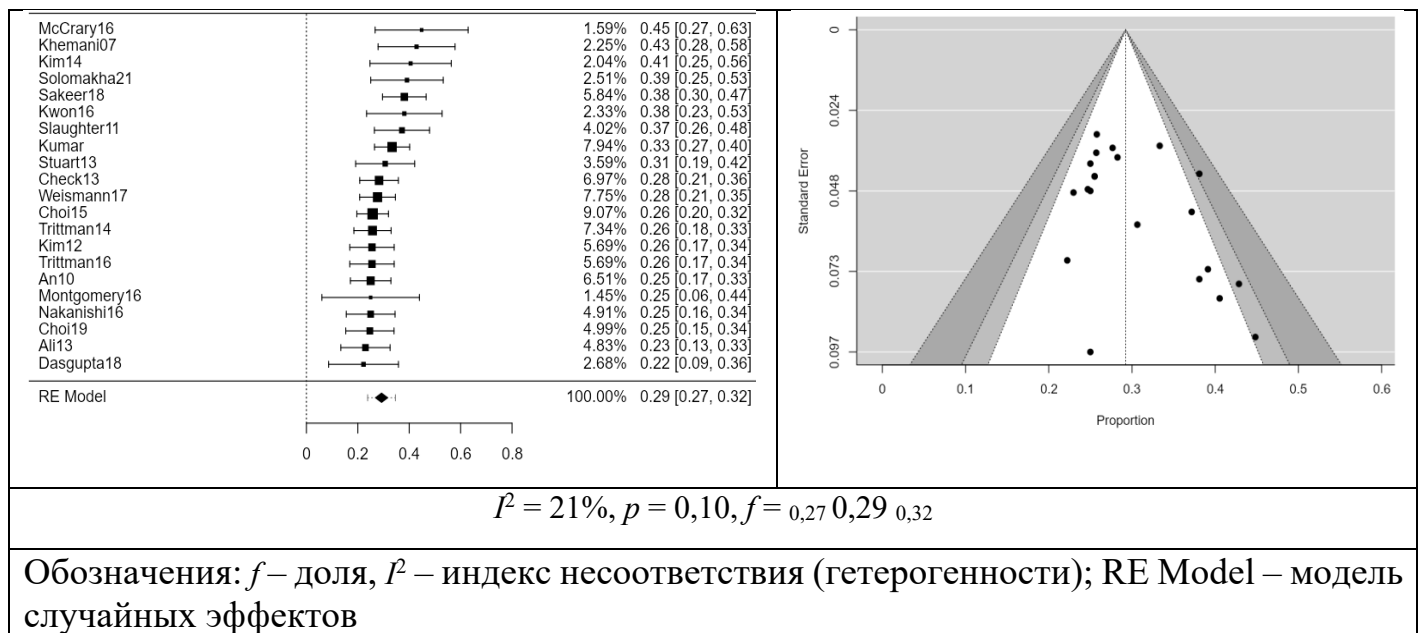


Рисунок 14 - Результаты мета-анализа: встречаемость БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей (данные первых 21 авторов)

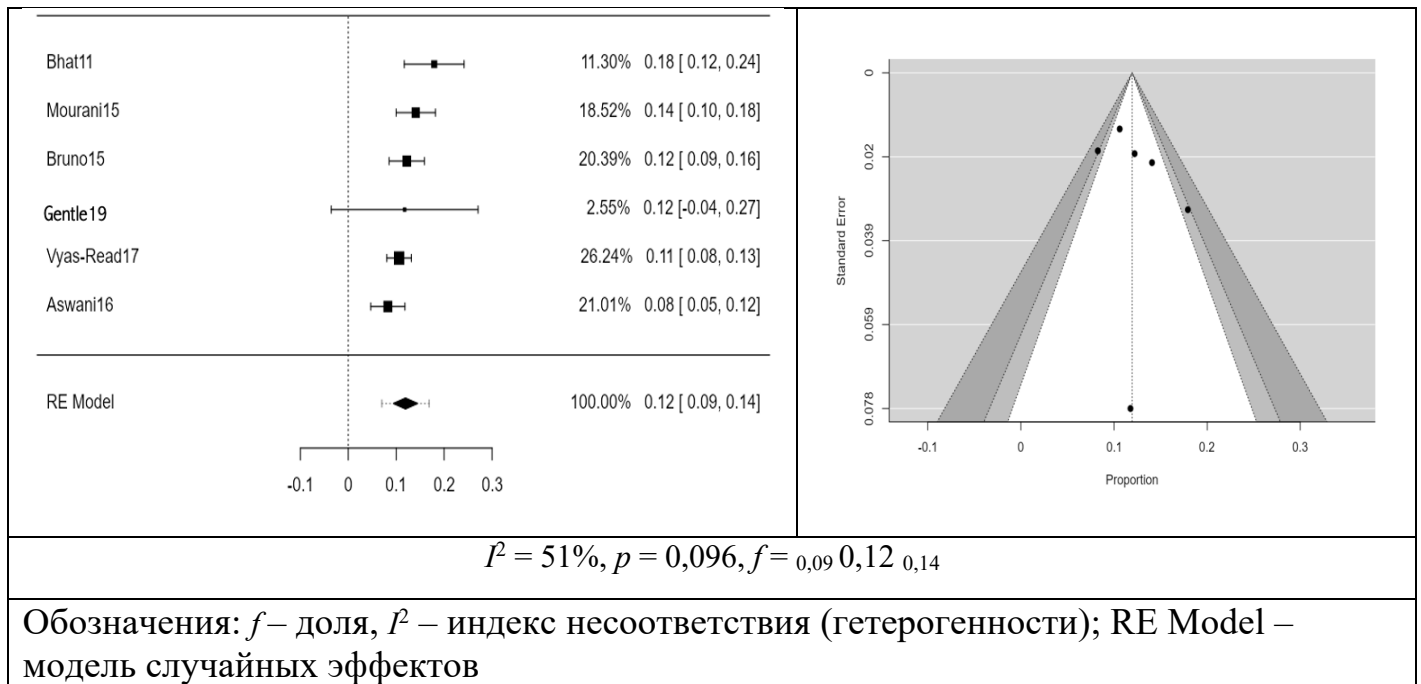


Рисунок 15 - Результаты мета-анализа: встречаемость БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей (данные из 6 предпоследних авторов)

Доля развития легочной гипертензии среди недоношенных детей, страдающих БЛД, у разных авторов варьирует: от 0,45 (45%) до 0,06 (6%). Данные проведенного исследования находятся на четвертом месте. В целом данные статистически чрезвычайно неоднородны ($I^2 = 90\%, p = 10^{-46}$).

Для всего набора данных из 28 источников это точки за пределами границ воронки: пять малых значений долей и одно для данных из работы Vayalthrikkovil S. с соавт. [3]. График для данных из первых 21 источника подтверждает их статистическую однородность ($I^2 = 21\%, p = 0,10$). Причины наблюдаемых неоднородностей не ясны, но это факты, которые следует учитывать в дальнейших исследованиях. Такой анализ в отличие от обычного мета-анализа оказывается более информативным.

3.8 Клинические примеры

3.8.1 Клинический пример №1

Ребенок Я., родился от первой беременности, 1 родов, история болезни №703 /ПС2016. Матери 28 лет. Акушерско-гинекологический анамнез отягощен рецидивирующей уреоплазменной инфекцией. Соматические заболевания у матери: ожирение I степени, хронический отит в стадии ремиссии, поливалентная аллергия, последствия повторных закрытых черепно-мозговых травм. Профессиональные вредности отрицает. Курение до 10 недели беременности.

Беременность первая, настоящая, протекала на фоне анемии легкой степени. Роды на сроке 25 3/7 недель гестации. Особенности течения родов являлись чисто-ягодичное предлежание плода, преждевременное излитие околоплодных вод, ангидрамнион, хориоамнионит. Безводный промежуток составил 192 часа 45 минут. При рождении масса тела ребенка составила 700 граммов, длина тела 33 сантиметра, окружность головы 22 сантиметра, окружность груди 20 сантиметров. Оценка по шкале Апгар через 1 и 5 минут от момента рождения составила 3 и 5 баллов, соответственно.

Состояние с рождения оценено как тяжелое за счет брадикардии, отсутствия дыхания, атонии, арефлексии и выраженного разлитого цианоза. После санации верхних дыхательных путей проведен раздувающий вдох, начата вспомогательная искусственная вентиляция легких маской (положительное давление конца выдоха +5). После стабилизации состояния ребенок доставлен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) для детей. Учитывая клинкорентгенологическую картину, свидетельствующую о формировании тяжелой БЛД, и невозможности снижения параметров вентиляции, по жизненным показаниям принято решение о начале терапии препаратом дексаметазон по схеме DART в

течение 10 дней. Через 47 дней пациент переведен на НСРАР. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) мокроты выявлена *Ureaplasma parvum*, в связи с чем проведен курс азитромицина с положительной динамикой. За время наблюдения в ОАРИТ неврологический статус соответствовал возрасту. Получал энтеральное питание с постепенным расширением.

В возрасте 34 недель ПМВ пациент переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра для дальнейшего выхаживания. За время наблюдения в отделении имела место длительная жесткая кислород-зависимость, проводилась дотация дополнительного кислорода через носовые канюли потоком 2л/мин. Получал полное энтеральное питание, было характерно частое срыгивание и высокий риск микроаспирации.

За время наблюдения в отделении диагностирована умеренная мышечная гипотония, пролиферативная ретинопатия, анемия тяжелой степени смешанного генеза (проведено 7 гемотрансфузий эритроцитарной взвеси).

По данным ЭхоКГ среднее давление в легочной артерии составило 40 мм. рт. ст. По данным рентгенографии органов грудной клетки – пневматизация неравномерная за счет грубых интерстициальных гиперпластических изменений, множественные мелкокистозные вздутия, перибронхиальные изменения долевых и сегментарных бронхов.

Весовые прибавки за первый месяц – 171 грамм, за 2-й месяц – 529 грамм, за 3-й месяц – 1150 грамм, за 4-й месяц – 1050 грамм.

Диагноз основной: бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение.

Осложнения: Легочная гипертензия 2 степени. Дыхательная недостаточность 1-2 степени. Синдром дыхательных расстройств в анамнезе.

Сопутствующие заболевания: Недоношенность 25 3/7 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении. Крайняя незрелость. Врожденная пневмония, вызванная *Ureaplasma parvum* с поражением легких, реконвалесцент. Анемия недоношенных тяжелой степени, смешанного генеза. Пролиферативная ретинопатия,

OU 2 степени, регресс. Острый геморрагический гастрит, реконвалесцент. Остеопения недоношенных.

Терапия БЛД и осложнений: кислородотерапия (НСРАР с 31 0/7 недель ПМВ по 32 5/7 недель ПМВ, затем носовые канюли с потоком кислорода 2л/мин 95% (аппарат Оху 6000 (Bitmos, Германия), переведен на домашнюю кислородотерапию), пульмикорт 500 мкг 4 раза в сутки, беродуал 2 капли 4 раза в сутки, верошпирон 1 мг/кг×сут, монтелукаст 1 мг 1 раз в день, силденафил 0,5 мг/кг 1 раз в день (поддерживающая доза 1 мг/кг после выписки из стационара).

Первое кардиореспираторное мониторирование сна проведено на сроке 39 5/7 недель ПМВ в условиях стационара. На момент исследования пациент находился на дополнительной кислородной поддержке через носовые канюли. Время, которое являлось пригодным для расшифровки, составило 4 часа 41 минуту. В течение 20 минут во время мониторинга специально прервана дотация дополнительного кислорода с целью определения истинной средней сатурации кислорода, которую может поддерживать пациент. По данным КРМ средняя сатурация кислорода составила 95,1%. Во время нахождения пациента без кислородной поддержки значение средней сатурации кислорода составило 82,0%. Индекс апноэ/гипопноэ составил 5,3 событий/час. За время мониторирования зафиксировано 3 эпизода центрального апноэ (1,1 событий/час), сопровождающихся падением уровня сатурации кислорода до 81-90%, средняя длительность эпизодов составила 6,1 секунд, а максимальная – 6,8 секунд. Эпизоды обструктивного и смешанного апноэ не зарегистрированы. Диагностировано 11 эпизодов гипопноэ (4,1 событий/час), сопровождающихся падением уровня сатурации кислорода >90% (6 эпизодов) и до 81-90% (3 эпизода), средняя длительность эпизодов составила 12,1 секунд, максимальная - 15,2 секунд. Зарегистрировано 82 эпизода десатурации (индекс десатурации составил 30,9 событий/час) со снижением сатурации кислорода <5% - 49 эпизодов (18,5 событий/час), 5-9% -33 эпизода (12,4 событий/час). Все эпизоды десатурации 5-9% зафиксированы в отсутствие кислородной поддержки. Число

эпизодов снижения сатурации <90% составило 33 (12,4 событий/час), <85% - 9 (3,4 событий/час), <80% не зарегистрировано. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 152 удара в минуту.

Второе КРМ сна выполнено в возрасте 43 3/7 недели ПМВ в условиях стационара для определения сатурации кислорода, которую может самостоятельно поддерживать пациент с целью коррекции кислородотерапии. Учитывая факт прекращения дополнительной кислородной поддержки на время мониторирования, принято решение проведение КРМ в течение 3 часов. Накануне мониторирования выполнена повторная ЭхоКГ. Среднее давление в легочной артерии (расчетное) составило 40 мм.рт.ст. Пригодной для расшифровки была запись продолжительностью 178 минут. Средняя сатурация кислорода составила 90,3%, что меньше рекомендуемого уровня, минимальная – 75,0%. Общее время десатурации <90% составило 56,2 минут (32,7% от общего времени записи), <80% - 0,4 минут (0,2%). Зафиксировано 12 эпизодов гипопноэ (ИАГ составил 4,0 событий/час), сопровождающихся падением уровня сатурации кислорода до 81-90% (11 эпизодов) и до 71-80% (1 эпизод), средняя длительность эпизодов составила 9,7 секунд, максимальная - 16,0 секунд. Событий апноэ не зарегистрировано. Диагностирован 321 эпизод десатурации (индекс десатурации составил 108,2 событий/час), с падением сатурации кислорода <5% - 90 эпизодов (30,3 событий/час), 5-9% - 154 эпизода (51,9 событий/час), 10-20% - 77 эпизодов (26,0 событий/час). Зафиксировано 28 эпизодов периодического дыхания максимальной длительностью 12 минут 18 секунд и минимальной длительностью 31,24 секунды. Количество эпизодов снижения сатурации <90% составило 279 (94,1 событий/час), <85% - 105 (35,4 событий/час), <80% - 11 (3,7 событий/час), <70% не зарегистрировано. Средняя частота сердечных сокращений – 145 ударов в минуту. На основании результатов мониторирования принято решение о необходимости продолжения дополнительной кислородотерапии в связи с низким значением средней сатурации кислорода, высоким индексом десатурации и частыми и продолжительными эпизодами периодического дыхания.

Третье кардиореспираторное мониторирование сна выполнено в домашних условиях в возрасте 52 3/7 недель ПМВ в течение 7 часов 58 минут. Пациент получал дополнительную кислородную поддержку (параметры прежние). Средняя сатурация кислорода составила 96,1%, минимальная – 85,0%. Общее время десатурации <90% составило 1,1 минут (0,3%), <80% не зарегистрировано. Зафиксировано 46 эпизодов апноэ/гипопноэ (5,8 событий/час): эпизодов обструктивного апноэ – 6 (0,8 событий/час) с падением сатурации кислорода >90% - 2 эпизода, до 81-90% - 2 эпизода, средняя длительность эпизодов составила 5,9 секунд, максимальная – 7,8 секунд; эпизодов центрального апноэ – 10 (1,3 событий/час) с падением уровня сатурации кислорода >90% - 6 эпизодов и до 81-90% 3 эпизода, средняя длительность эпизодов составила 5,4 секунд, максимальная – 7,8 секунд; эпизодов смешанного апноэ – не зарегистрировано; эпизодов гипопноэ – 30 (3,8 событий/час) с падением уровня сатурации кислорода >90% 19 эпизодов, до 81-90% - 6 эпизодов, средняя длительность эпизодов составила 6,2 секунд, максимальная - 10,6 секунд. Всего зарегистрировано 219 эпизодов десатурации (индекс десатурации составил 27,5 событий/час), с падением сатурации кислорода <5% - 116 эпизодов (20,8 событий/час), 5-9% - 51 эпизод (6,4 событий/час), 10-20% - 2 эпизода (0,3 событий/час). Зафиксировано 4 эпизода периодического дыхания максимальной длительностью 75,77 секунд, минимальной длительностью 32,24 секунды. Средняя частота сердечных сокращений – 116 ударов в минуту. Данные результаты трактовались как удовлетворительными. В связи с высокими значениями индекса десатурации и индекса апноэ/гипопноэ решено продолжить дополнительную кислородотерапию.

Четвертое кардиореспираторное мониторирование сна выполнено в возрасте 72 0/7 недели ПМВ (скорректированный возраст 8 месяцев) в домашних условиях в ночное время без кислородной поддержки. Длительность записи составила 7 часов 45 минут. Средняя сатурация кислорода была 95,7%, минимальная – 84,0%. Общее время десатурации <90% составило 0,6 минут (0,1%), <80% не зарегистрировано.

Зафиксировано 63 эпизода апноэ/гипопноэ (8,4/ событий/час): 1 эпизод обструктивного апноэ длительность 6,4 секунд; 10 эпизодов центрального апноэ (1,3 событий/час) с падением уровня сатурации кислорода $>90\%$ - 8 эпизодов и до 81-90% - 2 эпизода, средняя длительность эпизодов составила 5,7 секунд, максимальная – 6,8 секунд; эпизодов смешанного апноэ не зарегистрировано; 52 эпизода гипопноэ (6,9 событий/час) с падением уровня сатурации кислорода $>90\%$ 42 эпизода, до 81-90% - 7 эпизодов, средняя длительность эпизодов составила 11,3 секунд, максимальная - 20,8 секунд. Зарегистрировано 73 эпизода десатурации (ИД составил 9,7 событий/час), с падением сатурации кислорода $<5\%$ - 58 эпизодов (7,7 событий/час), 5-9% - 14 эпизода (1,9 событий/час), 10-20% - 1 эпизод (0,1 событий/час). Количество эпизодов снижения сатурации $<90\%$ - 6 (0,8 событий/час), $<85\%$ - 1 (0,1 событий/час), $<80\%$ не зарегистрировано. Средняя частота сердечных сокращений – 101 удар в минуту. На основании данных мониторингирования принято решение о прекращении дополнительной кислородотерапии. Среднее давление в легочной артерии (расчетное) по данным ЭхоКГ составило 28 мм.рт.ст. (проведено на амбулаторном приеме у кардиолога накануне КРМ).

Формированию БЛД у данного ребенка способствовали такие факторы как неблагоприятный акушерский и соматический анамнез матери, преждевременные роды, необходимость интенсивная кислородная терапия ввиду течения СДР 1 типа и тяжелого течения внутриутробной пневмонии, кислородзависимость до 8 месяцев жизни. Характерные клинические и рентгенологические изменения свидетельствовали о развитии БЛД. Потребность в проведении дополнительной кислородотерапии в 36 недель постменструального возраста позволяет говорить о тяжелом течении БЛД.

Результаты кардиореспираторного мониторингирования сна наглядно продемонстрировали необходимость продолжения дополнительной кислородной поддержки после выписки из стационара и позволили обоснованно завершить дополнительную кислородотерапию на дому. Выявлена тенденция к снижению числа

эпизодов обструктивного генеза с возрастом и увеличение числа эпизодов гипопноэ после прекращения дополнительной кислородотерапии. Диагностика эпизодов апноэ обструктивного генеза более 1 в час у ребенка с БЛД требует внимания ввиду риска развития синдрома внезапной смерти. Одним из факторов риска длительного сохранения апноэ является развитие БЛД, что свидетельствует о нарушении респираторного контроля у данной категории пациентов. Апноэ сопровождались умеренной десатурацией и незначительными колебаниями ЧСС. Ребенку показано повторное проведение кардиореспираторного мониторингования с целью динамического контроля за эпизодами апноэ и десатурацией.

3.8.2 Клинический пример №2

Ребенок Е., родилась от первой беременности, 1 родов, история болезни №714/ПС2017. Матери 36 лет (первородящая старшего возраста) с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (рецидивирующим эндоцервицитом). Соматические заболевания у матери: артериальная гипотония, полипоз желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь вен нижних конечностей, наружный геморрой в стадии ремиссии, хронический гастродуоденит в стадии ремиссии. Профессиональные вредности, курение отрицает.

Роды первые преждевременные на сроке 25 1/7 недель. Особенности течения родов явились тазовое предлежание плода, преждевременное излитие околоплодных вод (безводный промежуток составил 9 дней), ангидрамнион, хориоамнионит. На сроке 14 недель беременности была выявлена резус-отрицательная принадлежность крови матери без наличия антител.

Масса тела ребенка при рождении составила 700 граммов, длина тела - 27 см, окружность головы - 22 см, окружность груди - 21 см. Оценки по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения составили 6 и 7 баллов, соответственно. Состояние при

рождении оценивалось как тяжелое за счет развития дыхательной недостаточности и крайней морфо-функциональной незрелости. С рождения девочка находилась на неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), в дальнейшем переведена в режим NCPAP, оксигенировалась удовлетворительно. На 23 сутки жизни (28 2/7 недель постменструального возраста) отмечено ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности, ухудшения клинической картины со стороны органов желудочно-кишечного тракта (отмечались элементы измененной крови по орогастральному зонду), проявления судорожного синдрома, обусловленных реализацией генерализованного инфекционного процесса с поражением легких и органов желудочно-кишечного тракта на фоне глубокой морфо-функциональной незрелости. Переведена на ИВЛ с умеренными параметрами, через 10 дней (33 сутки жизни) экстубирована и переведена на НИВЛ, через 16 дней (49 сутки жизни) переведена на CPAP. С 34 4/7 недели ПМВ (66 сутки жизни) ребенок был переведен на дотацию кислородом через неплотную лицевую маску. Оксигенировалась удовлетворительно, признаков нарастания дыхательной недостаточности не диагностировано. На 89 сутки жизни (37 4/7 недель ПМВ) переведена в кислородную палатку (параметры FiO₂ составили 0,3). Весь период наблюдения в стационаре оставалась кислородзависимой.

В возрасте 3 месяцев в связи с появлением повторных срыгиваний проведено рентгенологическое обследование с контрастом, выявлен гастро-эзофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Консультирована хирургом, оперативное лечение не показано. С 3 месяцев 1 недели начато введение антирефлюксной смеси.

По данным ЭхоКГ, выполненной на сроке 38 5/7 недель ПМВ, среднее давление в легочной артерии равно системному, отмечается умеренная дилатация правого желудочка без значимой гипертрофии миокарда, атипичный открытый артериальный проток. По согласованию с детским кардиологом начата терапия препаратом силденафил в дозе 1,0 мг/кг 4 раза в сутки.

По данным ЭхоКГ (43 5/7 недель ПМВ) данных за врожденный порок сердца не получено, открытый артериальный проток не регистрировался, сохранялась умеренная дилатация правых камер без значимой гипертрофии миокарда, среднее давление в легочной артерии составило 40-41 мм.рт.ст.

По данным нейросонографии (43 5/7 недель ПМВ) диагностированы эхо-признаки постгипоксических изменений на фоне выраженной морфо-функциональной незрелости с асимметричной ветрикулодилатацией, преимущественно, за счет затылочного рога большого желудочка головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция (кистозная форма), внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени слева в анамнезе.

Данные электроэнцефалографии (43 6/7 недель ПМВ) свидетельствовали о наличии умеренных диффузных изменений функционального состояния нейронов коры и подкорковых структур головного мозга, эпилептиформной активности и межполушарной асимметрии нет.

Весовые прибавки за время наблюдения в стационаре составили: за 1й и 2й месяцы – 785 граммов, за 3й месяц – 392 граммов, за 4й месяц – 861 граммов.

Диагноз основной: Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, перивентрикулярная лейкомаляция кистозная форма, ранний восстановительный период, синдром пирамидной недостаточности в нижних конечностях. Судорожный синдром в анамнезе. Задержка психомоторного развития.

Диагноз сопутствующий: Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, «новая» форма, тяжелое течение, период хронической болезни, дыхательная недостаточность 1 степени. Синдром дыхательных расстройств в анамнезе. Легочная гипертензия. Недоношенность 25 1/7 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении. Пролiferативная ретинопатия недоношенных III степени, зона 2. Состояние после перенесенной лазерной коагуляции сетчатки слева от 13.06.17, обоих глаз от 27.06.17г. Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного 2а степени в анамнезе. Цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

Генерализованная цитомегаловирусная инфекция в анамнезе, вирусоносительство. Открытый артериальный проток, медикаментозное закрытие. Анемия недоношенных тяжелой степени, смешанного генеза. Острый геморрагический гастрит в анамнезе. Гастро-эзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

На сроке 40 1/7 недель ПМВ выполнено кардиореспираторное мониторирование сна на фоне проводимой дополнительной кислородотерапии. В течение 92 минут во время мониторинга кислородная поддержка отключена с целью описания истинной картины возможности поддержания сатурации кислорода в пределах целевого диапазона. Длительность записи составила 258 минут. Средняя сатурация кислорода составила 91,1% (анализировалась вся запись целиком), минимальная – 74,0% (регистрировалась только в отсутствии дополнительной кислородной поддержки). Всего было зарегистрировано 90 эпизодов десатураций (индекс десатурации составил 21,1 событий/час), из них с падением сатурации кислорода $<5\%$ зарегистрировано 46 эпизодов (10,8 событий/час), с падением SpO_2 на 5-9% - 30 эпизодов (7,0 событий/час), с падением SpO_2 на 10-20% - 13 эпизодов (3,0 событий/час) и с падением $\text{SpO}_2 >20\%$ - 1 эпизод (0,2 событий/час). Все эпизоды десатурации наблюдались в отсутствии дотации дополнительного кислорода. Количество эпизодов снижения сатурации $<90\%$ составило 64 (15,0 событий/час), $<85\%$ - 37 эпизодов (8,7 событий/час), $<80\%$ - 12 эпизодов (2,8 событий/час). Отмечалась выраженная брадикардия (83 удара в минуту) в момент отсутствия дотации дополнительного кислорода. На основании полученных данных принято решение о продолжении дополнительной кислородотерапии в домашних условиях.

На сроке 48 3/7 недель ПМВ выполнено повторное кардиореспираторное мониторирование сна в домашних условиях. До момента проведения исследования ребенок находился в течение 7 дней без дополнительной кислородной поддержки. Длительность записи составила 296 минут. Отмечались более низкие значения средней сатурации кислорода во время сна ребенка (93,1%), чем по рекомендуемым нормам. Имела место положительная динамика в виде повышения средней сатурации

кислорода по сравнению с предыдущим мониторингом. Минимальное значение средней SpO_2 составило 84,0%. Диагностированы эпизоды десатурации с самостоятельным восстановлением (индекс десатурации составил 19,3 событий/час), с падением сатурации кислорода <5% - 60 эпизодов (13,9 событий/час), 5-9% - 23 эпизода (5,3 событий/час), 10-20% - 0 эпизодов. Количество эпизодов снижения сатурации <90% - 41 (9,5 событий/час), <85% - 1 эпизод (0,2 событий/час), <80% не зарегистрировано. В моменты десатурации отмечалась брадикардия (96 ударов в минуту). Рекомендован контроль в динамике, однако мама ребенка отказалась, сославшись на необходимость присмотра за ребенком во время мониторинга.

Формированию БЛД у данного ребенка способствовали такие факторы как неблагоприятный акушерский и соматический анамнез матери, преждевременные роды, необходимость интенсивной кислородной терапии ввиду течения синдрома дыхательных расстройств 1 типа, кислородзависимость до 5 месяцев жизни. Характерные клинические и рентгенологические изменения свидетельствовали о развитии БЛД. Потребность в проведении дополнительной кислородотерапии в 36 недель ПМВ позволяет говорить о тяжелом течении БЛД. Диагностировано поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, перивентрикулярная лейкомаляция кистозной формы. Кардиореспираторное мониторирование сна позволило установить положительную динамику в виде повышения уровня средней сатурации кислорода при отсутствии кислородной поддержки. Однако обращает внимание выраженные десатурации, сопровождающиеся брадикардией, что требует контроля в динамике.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время преждевременное рождение является одной из серьезных проблем перинатологии, акушерства и педиатрии в связи с возникновением серьезных осложнений как для плода, так и для матери. Большинство детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 граммов) подвержены возникновению эпизодов апноэ вследствие незрелости структур ствола мозга и периферических хеморецепторов. Предрасположенность к возникновению таких патологических состояний как сепсис, бронхолегочная дисплазия с возможным развитием грозных осложнений в виде легочной гипертензии и/или дыхательной недостаточности, внутричерепное кровоизлияние и судороги также вносит свой вклад в увеличение количества или тяжести эпизодов апноэ. События апноэ могут привести к гипоксии тканей и, особенно если они длительные, частые или сопровождаются значительной десатурацией и брадикардией, могут способствовать возникновению неблагоприятных как краткосрочных, так и долгосрочных результатов, включая нарушение нервно-психического развития ребенка. Поэтому профилактика или минимизация времени, проводимой недоношенными детьми с брадикардией и десатурацией, связанных с апноэ, должны быть приоритетом при ведении данной группы пациентов. Долговременное мониторирование одновременно нескольких параметров помогают в решение данной задачи. Для достижения этой цели применение кардиореспираторного мониторирования во время сна должно стать рутинным методом, используемым в отделениях ухода за недоношенными детьми.

Данное исследование направлено на изучение особенностей нарушений дыхания во сне у недоношенных детей, страдающих БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, их развернутой характеристике и выявлению динамических изменений для оптимизации тактики ведения данной категории пациентов.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери нередко является одной из причин, послуживших наступлению преждевременных родов. Восходящая

внутриутробная инфекция признана ведущей причиной, связанной с развитием преждевременных родов, поскольку она способствует преждевременному излитию околоплодных вод и развитию хориоамнионита. Проведение лабораторных анализов позволило установить, что основными патогенными возбудителями, способствующими развитию хориоамнионита, являются *Mycoplasma* sp. и *Ureaplasma* sp., которые часто встречаются на плацентарных мембранах и в амниотической жидкости.

В проведенном исследовании 58 матерей обследуемых пациентов имели осложненный акушерско-гинекологического анамнез в виде хронической урогенитальной инфекции, в том числе уреаплазменной и микоплазменной, что, вероятнее всего, внесло вклад в наступление преждевременных родов. Ввиду специализации Перинатального центра все матери обследованных детей имелиотягощенный соматический анамнез, который повлиял на течение беременности и также способствовал преждевременным родам.

Известно, что внутриутробное инфицирование такими возбудителями, как *Mycoplasma* sp. и *Ureaplasma* sp., способно приводить к развитию внутриутробной пневмонии, системному воспалительному ответу у новорожденного и повышенному риску формирования бронхолегочной дисплазии [125]. Обращает внимание, что в проведенном исследовании дети без анамнеза БЛД не перенесли внутриутробно пневмонию по сравнению с детьми, страдающими БЛД.

К немодифицируемым эндогенным факторам развития бронхолегочной дисплазии относится недоношенность, малая масса тела при рождении, мужской пол [2]. В данном исследовании среди детей с БЛД и детей с БЛД-ассоциированной ЛГ преобладали мальчики. Пациенты с БЛД-ассоциированной ЛГ в среднем были на три недели статистически значимо младше, чем дети без БЛД и на 1,7 недель, чем дети с БЛД. Также новорожденные с БЛД, осложненной ЛГ, в среднем имели на 380 граммов статистически значимо меньшую массу тела, чем дети без БЛД и на 250 граммов, чем дети с БЛД. Дети с БЛД-ассоциированной ЛГ в среднем имели оценку по шкале Апгар

через 1 минуту после рождения на 1,7 балла и через 5 минут на 1,2 балла статистически значимо ниже, чем дети без БЛД.

По данным литературы для детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной гипертензией характерны более длительные зависимость от кислорода и продолжительность ИВЛ [39, 96]. В проведенном исследовании также отмечается более длительная зависимость от кислорода у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и детей с БЛД, не осложненной ЛГ, по сравнению с детьми без БЛД. Также сравниваемые группы статистически значимо отличались по продолжительности ИВЛ у детей, которая резко возрастала в следующем порядке: дети без БЛД < дети, страдающие БЛД < дети с БЛД-ассоциированной ЛГ. Дети, страдающие БЛД, имели более длительные периоды ИВЛ в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, чем дети без БЛД и БЛД, не осложненной ЛГ. В данном исследовании четверо детей не находились на искусственной вентиляции легких в раннем неонатальном периоде.

В раннем послеродовом периоде эпизоды интермиттирующей гипоксемии способствуют прогрессированию ретинопатии недоношенных, задержке роста, нарушению развития нервной системы и, как исход, повышению показателей смертности [105, 110]. В ходе анализа сопутствующей патологии у обследованных детей выявлено, что у 97% детей развилась ретинопатия недоношенных. Анемия недоношенных диагностирован у всех детей с БЛД-ассоциированной ЛГ, 89% детей с БЛД и 62,5% детей без БЛД.

Для недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития характерен низкий исходный уровень сатурации кислорода, что проявляется в более высокой смертности и увеличении частоты событий интермиттирующей гипоксемии [45, 123]. В настоящий момент до конца не ясен механизм предрасположенности данной группы пациентов к этим эпизодам. В то же время наличие легочной гипертензии и легочной вазоконстрикции, вызываемой гипоксией, вносит свой вклад в формирование эпизодов интермиттирующей гипоксемии. В проведенном исследовании статистически значимых отличий между детьми с диагностированной БЛД-

ассоциированной ЛГ и детьми с БЛД, не осложненной ЛГ, по встречаемости гипопластического варианта ЗВУР не получено ($p>0,05$). Гипотрофический вариант ЗВУР диагностирован у 1 (5,5%) ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, у одного (6%) ребенка без БЛД и у троих (11%) детей с БЛД ($p>0,05$).

Нарушение контроля дыхания во время сна, анатомо-физиологические особенности верхних дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, способствуют быстрому снижению сатурации кислорода, возникновению интермиттирующих гипоксемических эпизодов и колебаниям оксигенации. Хотя поддержание адекватной оксигенации является фундаментальным аспектом ухода за новорожденными, клиницисты только начинают понимать, что даже тонкие изменения в уровне кислорода могут повлиять как на краткосрочные, так и на долгосрочные результаты. Ранняя оценка как структуры легких, так и дыхательной функции может помочь выявить детей, которые с большей вероятностью имеют серьезные респираторные проблемы и подвергаются риску респираторных заболеваний в более позднем возрасте.

Главная трудность заключается в том, что зачастую эпизоды интермиттирующей гипоксемии кратковременны, возникают только во время сна, клинически себя не проявляют, могут возникнуть у детей, которые по общепринятым критериям [11] не нуждаются в дотации дополнительного кислорода, и могут быть диагностированы только при проведении полисомнографического исследования. Младенцы с тяжелой степенью БЛД более уязвимы для десатурации во время эпизодов апноэ в период сна, возможно, из-за снижения вентиляционного резерва. Использование методов, позволяющих вести непрерывные записи насыщения кислородом, показывают, что частота событий интермиттирующей гипоксемии выше, чем представлялась ранее. Эти данные дают представление о паттернах высокого риска, связанных как с краткосрочной, так и с долгосрочной заболеваемостью данной группы пациентов.

В проведенном исследовании дети с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией отличались от детей других групп более низкими значениями средней сатурации кислорода ($92.3 \pm 93,4 \pm 94.5\%$). Также дети с БЛД отличались более низкими показателями сатурации кислорода, чем дети без БЛД. Статистически значимой разницы между детьми с БЛД, не осложненной ЛГ, и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено. Выявлено, что дети с БЛД (независимо от наличия/отсутствия легочной гипертензии) проводили больший процент времени с SpO_2 менее 90% во время сна на момент проведения мониторингования, чем дети без БЛД. Не получено различий по промежутку времени, проведенному исследуемыми детьми, с SpO_2 менее 80%. Восемь детей с БЛД-ассоциированной ЛГ имели среднюю сатурацию кислорода ниже рекомендуемого уровня во время сна, хотя в период бодрствования показатели средней SpO_2 были удовлетворительными.

При анализе индекса десатурации у обследованных групп детей получено, что дети с БЛД-ассоциированной ЛГ статистически имели более высокое значение ИД ($35 \pm 48 \pm 67$ событий/час), чем дети без БЛД ($14 \pm 22 \pm 31$ событий/час ($p=0,03$)). При сравнении показателя ИД, полученного у детей с БЛД, с показателем ИД у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и с данным показателем у детей без БЛД различий не получено. Новорожденные с БЛД-ассоциированной ЛГ имели более высокое число событий десатураций в час, произошедших с $SpO_2 < 90\%$, чем дети без БЛД, но не отличались от детей с БЛД, не осложненной ЛГ. Не получено статистически значимых различий по числу событий десатураций в час, произошедших с $SpO_2 < 80\%$, между сравниваемыми группами детей. Выявлено, что дети с БЛД-ассоциированной ЛГ имели большее число эпизодов десатураций $< 5\%$ и $5-9\%$ по сравнению с детьми, не страдающими БЛД. Статистически значимых различий по данным параметрам между детьми с БЛД и детьми с БЛД-ассоциированной ЛГ не получено. Вероятнее всего, данные отличия обусловлены структурной и функциональной незрелостью легкого.

Для детей, родившихся недоношенными, характерно выявление эпизодов апноэ обструктивного генеза. Проанализирована встречаемость эпизодов апноэ и их

характеристика. В ходе исследования отмечалась тенденция к выявлению эпизодов апноэ обструктивного генеза у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ, однако статистически значимого различия не получено. Зарегистрированы эпизоды обструктивного апноэ, длящиеся >10 секунд, у 3 детей, страдающих БЛД, 3 детей с БЛД-ассоциированной ЛГ и у одного пациента без БЛД. Однако только у двоих детей с БЛД зарегистрированы эпизоды обструктивного апноэ длительностью >10 секунд, сопровождавшиеся брадикардией <100 ударов в минуту и десатурацией $\geq 3\%$.

Наличие эпизодов апноэ центрального генеза для недоношенных детей первого года жизни считается физиологической нормой. Однако четкие критерии оценки значений индекса центрального апноэ в настоящее время отсутствуют, в связи с чем интерпретация результатов мониторингирования затруднена. В проведенном исследовании у всех детей с высоким показателем индекса ЦА были поражения головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция). Вероятнее всего, высокие показатели индекса ЦА связаны именно с данными состояниями.

Не получено статистически значимых отличий по встречаемости эпизодов смешанного апноэ между сравниваемыми группами. В настоящее время нет четких данных о диагностически значимом числе эпизодов смешанного апноэ, но, поскольку данные события имеют черты обструктивного характера, при проведении КРМ мы обращали на них особое внимание. При анализе встречаемости эпизодов клинически значимых гипопноэ и средней и максимальной продолжительности эпизодов апноэ/гипопноэ статистически значимых различий между сравниваемыми группами детей не получено.

Несмотря на то, что первые публикации, описывающие эпизоды периодического дыхания у младенцев, находящихся в отделении интенсивной терапии для новорожденных, появились более полувека назад, понимание этиологии и патогенеза этого типа дыхания остается неполным. Отчасти это связано со сложностью анализа дыхания у достаточно большого количества новорожденных в

течение длительного периода времени. Согласно литературным данным, периодическое дыхание появляется на второй неделе после рождения, достигает пика в течение нескольких недель, а затем уменьшается, но может продолжаться до шести месяцев или дольше, и иногда встречается и у доношенных младенцев [31]. Период возникновения периодического дыхания совпадает со временем, когда периферические хеморецепторы становятся чувствительными к небольшим колебаниям газов крови. При ПД респираторные паузы, как правило, длятся менее 10 секунд, могут вызывать лишь незначительное снижение частоты сердечных сокращений и сатурации кислорода и являться, таким образом, клинически незначимыми (десатурация $<3\%$ от исходного уровня SpO_2) и не регистрироваться прикроватными мониторами. Однако в недавно проведенном исследовании сообщается о снижении церебральной оксигенации у небольшого числа недоношенных детей во время эпизодов периодического дыхания, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований течения и последствий ПД [56]. В проведенном исследовании 13 (72%) пациентов с БЛД-ассоциированной ЛГ имели эпизоды периодического дыхания, у девяти из них они сопровождались падением сатурации кислорода ниже 90% во время сна. В сравнении, лишь 16 детей (57%) с БЛД, не осложненной ЛГ, имели данные эпизоды, только у 4 детей (25%) без БЛД наблюдались данные эпизоды.

Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение БЛД-ассоциированной легочной гипертензии способствует улучшению прогнозов выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. Комплексная эхокардиография является стандартом диагностики легочной гипертензии. Выполнение ЭхоКГ позволяет не только диагностировать и определить степень тяжести ЛГ, но и определить потребность в специфической или поддерживающей терапии и позволяет мониторировать ответ на проводимую терапию. В проведенном исследовании по данным ЭхоКГ среднее расчетное давление в легочной артерии у детей с БЛД-ассоциированной ЛГ составило $36 \pm 42 \pm 47$ (95% ДИ) мм.рт.ст. У семи (39%) детей

выявлена умеренная гипертрофия правого желудочка, у 4 (22%) детей - дилатация правых отделов сердца. Трикуспидальная регургитация 1 степени диагностирована у всех пациентов с БЛД-ассоциированной ЛГ.

Важным аспектом при ведении детей, родившихся недоношенными и страдающими БЛД, является динамическое наблюдение с целью своевременного обследования и коррекции терапии. Отмечено, что многие младенцы с анамнезом БЛД имеют клиническое улучшение с возрастом в связи с постнатальным альвеолярным «догоняющим ростом», происходящим в основном в течение первых двух лет жизни, и улучшением механики легких, однако в литературе встречается мало данных про возрастные изменения легочного резерва в данной группе пациентов.

В ходе исследования проведено кардиореспираторное мониторирование сна и эхокардиография 12 обследуемым детям в 9–10 скорректированных месяцев жизни. Не удалось провести динамическое наблюдение за всеми обследуемыми детьми ввиду отказа родителей пациентов от повторного мониторирования или проживанием семьи в других регионах Российской Федерации. У десяти повторно обследуемых детей отмечалась положительная динамика средней сатурации кислорода (95 96 97%) по сравнению с ранее проведенным кардиореспираторным мониторированием. У одного ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией во время второго исследования зарегистрировано снижение среднего значения SpO_2 до 91,7% (95,7% при первом исследовании) в связи с развитием гипоплазии правого легкого, диагностированной в 6 скорректированных месяцев жизни, и нарастанием симптомов легочной гипертензии.

Также констатировано снижение значений индекса апноэ/гипопноэ, десатурационного индекса и числа эпизодов десатурации $SpO_2 < 10\%$ у обследуемых детей в динамике. В то же время не получено различий по встречаемости эпизодов апноэ между этими группами, как и при первом исследовании.

Полисомнографические исследования могут помочь выявить детей с хроническими заболеваниями легких, у которых произошло улучшение легочного резерва, от детей, у которых этого не произошло, что в дальнейшем позволит предпринять решительные меры для предотвращения ухудшения прогноза по риску заболевания органов дыхания. Часть недоношенных детей с БЛД выписываются домой на дополнительном кислороде, поскольку БЛД проявляется плохим альвеолярным ростом и воспалением дыхательных путей, что приводит к снижению легочного резерва. В настоящее время отсутствует общий консенсус в отношении оценки легочного резерва или оптимального времени для отлучения от дополнительного кислорода детей с БЛД в домашних условиях [24].

Проведены кардиореспираторные мониторирования сна двум детям с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, получавшим домашнюю кислородотерапию. В ходе серии исследований отмечены постепенный прирост средней сатурации кислорода, поддерживаемой без дотации дополнительного кислорода в течение длительного временного интервала, снижение числа эпизодов периодического дыхания и апноэ, сопровождающихся десатурацией, уменьшения времени, проведенном с сатурацией $<90\%$, и уменьшением средней и максимальной длительности эпизодов апноэ.

Малая выборка пациентов в исследовании обусловлена несколькими факторами: строгими критериями отбора пациентов для включения в исследование, отказом родителей от проведения мониторирования, проживанием ребенка в другом регионе России, большим количеством времени, требуемым для расшифровки записей мониторирования, в связи с необходимостью просмотра всей записи специалистом. Выполнение кардиореспираторного мониторирования сна в домашних условиях в целях динамического контроля за пациентами потребовало проведение дополнительных организационных мероприятий ввиду трудности постоянного контроля ночного сна родителями ребенка с целью избежание неверной записи и, как следствие, некорректной расшифровке и интерпретации результатов.

ВЫВОДЫ

1. 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 в пределах $< 5\%$ 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 гипоксемией.

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 гипоксемию во время сна у пациентов с БЛД и БЛД-

ассоциированной легочной гипертензией, несмотря на удовлетворительный уровень сатурации кислорода во время бодрствования. Сохранение гипоксемических 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 гипоксемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Недоношенным детям, страдающим БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, показано проведение кардиореспираторного мониторинга 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 оптимальным срокам дополнительной кислородотерапии на период сна.

2. Недоношенным детям с 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АН - апноэ недоношенных

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВДП - верхние дыхательные пути

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ГЭР – гастро-эзофагеальный рефлюкс

ДИ – доверительный интервал

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИГЭ - интермиттирующие гипоксические эпизоды

ИД - индекс десатурации

КРМ - кардиореспираторное мониторирование

КТ - компьютерная томография

ЛГ - легочная гипертензия

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

ОА - обструктивные апноэ

ОАП - открытый артериальный проток

ОНМТ - очень низкая масса тела

ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция

ПД - периодическое дыхание

ПЖ - правый желудочек

ПЛГН - персистирующая легочная гипертензия новорожденного

ПМВ - постменструальный возраст

ПСГ - полисомнография

РДС - респираторный дистресс-синдром

РСВИ - респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

СДППД - самостоятельное дыхание с постоянным положительным давлением

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СДР - синдром дыхательных расстройств

СмА - смешанные апноэ

срДЛА - среднее давление в легочной артерии

ССАД - системное систолическое артериальное давление

ХУГИ - хроническая урогенитальная инфекция

ЦА - центральные апноэ

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭхоКГ - эхокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

BNP - натрийуретический пептид

FiO₂ - фракция вдыхаемого кислорода

NCPAP - Nasal Continuous Positive Airway Pressure,

постоянное положительное давление в дыхательных путях (через нос)

РАсо₂ - альвеолярное рСО₂

PEEP - положительное давление в конце выдоха

PPV - positive pressure ventilation, вентиляция с положительным давлением

PVR - легочное сосудистое сопротивление

SIDS - sudden infant death syndrome, синдром внезапной детской смерти

SpO₂ - сатурация кислорода

TRJV - скорость трикуспидальной регургитирующей струи

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алтит, Г. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы) / Г. Алтит, А. Дансеа, К. Ренауд [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Том.1. - №15. – С.24–38.
2. Баранов, А.А. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Клинические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2016. - Том 13. - № 4. - С. 319-333.
3. Вайалтрикковил, С. Легочная гипертензия у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией: проспективное исследование / С. Вайалтрикковил, Э. Ворхиес, А. Стрицке [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. –Том. 7. - №1. - С. 78–87.
4. Дегтярева, Е.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики / Е.А.Дегтярева, Д.Ю.Овсянников, Н.О.Зайцева [и др.] // Педиатрия. – 2013. - Том 92. - №5. - С. 32–39.
5. Кораблева, Н.Н. Псевдоугрожающие состояния у детей первого года жизни / Н.Н. Кораблева, Л.М. Макаров, Л.А. Балыкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. - Том 64. - №2. - С. 13-21.
6. Неклюдова Г.В. Эхокардиография при легочной гипертензии / Г.В. Неклюдова; под ред. С.Н. Авдеева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - С.115–141.
7. Овсянников, Д.Ю. Осложнения бронхолегочной дисплазии: легочная гипертензия и легочное сердце / Д.Ю. Овсянников, Н.О. Зайцева, А.А. Шокин [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. - №2. - С. 38–48.
8. Овсянников, Д.Ю. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, М.Г.

Кантемирова, Е.С. Павлова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - Том 99. - №1. - С. 175–185.

9. Петрова, Н.А. Особенности регуляции дыхания у новорожденных детей с формирующейся хронической бронхолегочной патологией: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.11 / Петрова Наталья Александровна. — СПб., 2010. - С.25.

10. Совет кардиологических журналов. Хартия качественной редакционной практики. – 2017. - С.33.

11. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. - М.: ПедиатрЪ, 2013. – С. 176.

12. Aaronson, P.I. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies / P.I. Aaronson, T.P. Robertson, G.A. Knock [et al.] // J. Physiol. – 2006. – Vol. 570. – Pt. 1. - P.53-8.

13. Abdala, A.P. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat / A.P. Abdala, F.D. McBryde, N. Marina [et al.] // J. Physiol. - 2012. - Vol. 590. - P. 4269–4277.

14. Abman, S.H. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease / S.H. Abman // Adv. Exp. Med. Biol. - 2010. - Vol. 661. - P. 323–335.

15. Abman, S.H. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American heart association and American thoracic society / S.H. Abman, G. Hansmann, S.L. Archer [et al.] // Circulation. - 2015. – Vol.132. - №21. – P.2037- 2099.

16. Al-Ghanem, G. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis / G. Al-Ghanem, P. Shah, S. Thomas [et al.] // J. Perinatol. – 2017. – Vol.37. - P.414–419.

17. Ali, Z. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children / Z. Ali , P. Schmidt , J. Dodd [et al.] // Dan. Med. J. - 2013. – Vol.60. - №8. - 4688A.

18. Altit, G. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia - a review of the literature / G. Altit, A. Dancea, C. Renaud [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2016. – Vol.23. – P.16–26.

19. Allen, J. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol.168. – P. 356-96.

20. Al-Matary A. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates / A. Al-Matary, I. Kutbi., M. Qurashi [et al.] // *Semin Perinatol.* - 2004. - Vol.28. - №4. - P.264-272.

21. Ambalavanan, N. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / Ambalavanan, P.M. Mourani's // *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology.* – 2014. – Vol.100. - №3. – P.240-246.

22. Amin, S.B. Monitoring apnea of prematurity: validity of nursing documentation and bedside cardiorespiratory monitor / S.B. Amin, E.J. Burnell // *Perinatol.* - 2013. - Vol. 30. - №8. - P.643-648.

23. An, H. S. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H. S. An, E. J. Bae, G. B. Kim [et al.] // *Korean Circulation Journal.* - 2010. – Vol.40. - №3. – P. 131–136.

24. Anderson, C. Bronchopulmonary dysplasia: when the very preterm baby comes home / C. Anderson, N.H. Hillman // *Mo Med.* - 2019. – Vol.116. -№2. – P.117-122.

25. Arens, R. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective / R. Arens, C.L. Marcus // *Sleep.* – 2004. – Vol.27. – P.997–1019.

26. Aswani, R. Oxygen requirement as a screening tool for the detection of late pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Aswani, L. Hayman, G. Nichols [et al.] // *Cardiology in the Young.* - 2016. - №26. – P.521–527.

27. Aurora, R.N. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children / R.N. Aurora, R.S. Zak, A. Karippot [et al.] // *Sleep.* – 2011. - Vol.34. – P.379–388.

28. Baker, C.D. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / C.D. Baker, S.H. Abman, P.M. Mourani // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2014. – Vol.27. - №1. – P.8–16.
29. Bancalari, E. Respiratory instability and hypoxemia episodes in preterm infants / E. Bancalari, N. Claure // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35. – P.534–536.
30. Barrington, K.J. Periodic breathing and apnea in preterm infants / K.J. Barrington, N.N. Finan // *Pediatr Res.* - 1990. - Vol. 27. - №2. - P.118-121.
31. Barrington, K.J. The natural history of the appearance of apnea of prematurity / K.J. Barrington, N.N. Finan // *Pediatr Res.* - 1991. - Vol. 29. - P. 372–375.
32. Bendapudi, P. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn / P. Bendapudi, G. Rao, A. Greenough. *Paediatr. Respir. Rev.* – 2015. – Vol.16. – P. 157–16.
33. Bennet, L. Waking up too early - the consequences of preterm birth on sleep development / L. Bennet, D.W. Walker, R.S.C. Horne // *Journal of Physiology.* – 2018. – Vol.596. - №23. – P. 5687–5708.
34. Berry, R.B. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine / RB Berry, R Budhiraja, DJ Gottlieb. [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2012. - Vol.8. - №5. – P.597-619.
35. Bhat, R. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Bhat, A.A. Salas, C. Foster [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. Vol. 129. - №3. – P.682-689.
36. Bixler, E.O. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin [et al.] // *Sleep.* – 2009. - № 32. – P.731–736.
37. Blencowe, H. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod. Health.* - 2013. - №10. - P.2.

38. Bruno, C. J. CRIB scores as a tool for assessing risk for the development of pulmonary hypertension in extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / C. J Bruno, M. Meerkov, C. Capone [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – №32. – P.1031–1037.
39. Bui, C. B. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / C.B. Bui, M. A. Pang, A. Sehgal // *J. of Reprod. Immunology.* – 2017. – Vol.124. P. 21-29.
40. Carlo, W.A. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants / W.A. Carlo, N.N. Finer, M.C. Walsh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2010. - Vol. 362. - P. 1959–1969.
41. Carmosino, M.J. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization / M.J. Carmosino, R.H. Friesen, A. Doran [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol.104. P. 521–527.
42. Cerro, M.J. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce. Panama 2011. / M.J. Cerro, S. Abma, G. Diaz [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2011. Vol.1. – P. 286–298.
43. Cerro, M. J. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes / M.J. Cerro , A.S. Rotés, A. Cartón [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – Vol.49. - №1. – P. 49-59.
44. Chandrasekharana, P. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension / P. Chandrasekharana, S. Lakshminrusimha // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol.25. - №2. – P. 1-7.
45. Check, J. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia / J. Check, N. Gotteiner, X. Liu [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol.33. – P. 553–557.
46. Choi, E. K. The Impact of atrial left-to-right shunt on pulmonary hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / E. K. Choi, Y. H. Jung, H.-S. Kim [et al.] // *Pediatrics and Neonatology.* – 2015. - №56. – P. 317-323.

47. Choi, E. K. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age / E. K. Choi, S. H. Shin, E.-K. Kim [et al.] // BMC Pediatr. – 2019. – Vol.1. №1. – P.26.
48. Clemm, H. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm / H. Clemm, O. Roksund, E. Thorsen [et al.] // Pediatrics. - 2012. - Vol. 129. - P. 97–105.
49. Coalson, J.J. Respiratory Phenotypes for Preterm Infants, Children, and Adults: Bronchopulmonary Dysplasia and More / J.J. Coalson, S.A. McGrath-Morrow // Ann Am Thorac Soc. – 2018. – Vol.15. – №5. - P.530-538.
50. Collaco, J.M. Risk factors and clinical outcomes in preterm infants with pulmonary hypertension / J.M. Collaco, G.H. Dadlani, M.K. Nies [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol.11. - e0163904.
51. Cummings, J.J. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants / J.J. Cummings, R.A. Polin // Pediatrics. – 2016. – Vol.138. - №2. - e20161576.
52. Cuna, A. B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonary hypertension: a retrospective cohort analysis / A. Cuna, J. Kandasamy, B. Sims // BMC Pediatr. – 2014. –Vol. 14. – P. 68.
53. Curzi-Dascalova, L. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns / L. Curzi-Dascalova, P. Peirano, F. Morel-Kahn // Dev. Psychobiol. – 1988. - Vol.21. – P.431–444.
54. Dasgupta, S. NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / S. Dasgupta, A. M. Aly, M. H. Malloy[et al.] // J. Perinatol. – 2018. – Vol.38. - №9. – P.1252-1257.
55. De Boode, W. P. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn / W. P.

de Boode, Y. Singh, Z. Molnar [et al.] // *Af. Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84. Suppl. 1. – P. 68-77.

56. Decima, P.F. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants / P.F. Decima, K.L. Fyfe, A. Odoi [et al.] // *Sleep Med.* - 2015. - Vol. 16. - P. 729–735.

57. De Jong, F. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure / F. De Jong, M.C. Monuteaux, R.M. Van Elburg [et al.] // *Hypertension.* - 2012. - Vol. 59. - №2. - P. 226–234.

58. Del Rio, R. Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control / R. Del Rio, D.C. Andrade, N.J. Marcus [et al.] // *Exp. Physiol.* - 2015. - Vol. 100. - №2. - P. 136–142.

59. Di Fiore, J.M. Intermittent hypoxemia and bronchopulmonary dysplasia: manifestations of immature respiratory control and the preterm lung / J.M. Di Fiore, R.J. Martin, T.M. Raffay [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. - Vol.204. -№10. – P.1126–1127.

60. Di Fiore, J.M. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants / J.M. Di Fiore, F. Kaffashi, K. Loparo [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2012. –Vol.72. - №6. – P. 606–612.

61. Dimaguila, M.A. Characteristics of hypoxemic episodes in very low birth weight infants on ventilatory support / M.A. Dimaguila, J.M. Di Fiore, R.J. Martin [et al.] // *J. Pediatr.* – 1997. - Vol.130. - №4. – P.577–583.

62. Domany, A. K. Cardioventilatory control in preterm-born children and the risk of obstructive sleep apnea /A. K. Domany, M.M. Hossain, L. Nava-Guerra [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol.197. - №12. - P.1596-1603.

63. Eiselt, M. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age / M. Eiselt, E. Christova, A. Virassamy [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1993. – Vol. 34. – P. 624–628.

64. Elberson, V.D. Effects of intermittent hypoxia and hyperoxia on angiogenesis and lung development in newborn mice / V.D. Elberson, L.C. Nielsen, H. Wang [et al.] // J. Neonatal Perinat. Med. – 2015. – Vol.8. – P. 313–322.

65. Ellsbury, D.L. Does quality improvement work in neonatology improve clinical outcomes? / D.L. Ellsbury, R.H. Clark // Curr. Opin. Pediatr. - 2017. - Vol. 29. - №2. - P. 129-134.

66. Emancipator, J.L. Variation of cognition and achievement with sleep-disordered breathing in full-term and preterm children / J.L. Emancipator, A. Storfer-Isser, H.G. Taylor [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2006. –Vol.160. –P.203-210.

67. Erler, T. Sleep medicine in infants – practicability and limitations / T. Erler, E. Wischniewski // Early Human Development. – 2001. – Vol. 63. – P. 23 – 35.

68. Esquer, C. Role of abdominal muscles activity on duration and severity of hypoxemia episodes in mechanically ventilated preterm infants / C. Esquer, N. Claire, C. D'Ugard [et al.] // Neonatology. – 2007. – Vol.92. - №3. – P.182–186.

69. Firme, S.R. Episodes of hypoxemia during synchronized intermittent mandatory ventilation in ventilator-dependent very low birth weight infants / S.R. Firme, C.T. McEvoy, C. Alconcel [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2005. – Vol.40. - №1. – P.9–14.

70. Galiè, N. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M.M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // European Heart Journal. – 2009. - Vol.30. №20. – P. 2493–2537.

71. Garg, M. Hypoxic arousal responses in infants with bronchopulmonary dysplasia / M. Garg, S.I. Kurzner, D. Bautista [et al.] // Pediatrics. – 1988. – Vol.82. - №1. – P.59–63.

72. Garg, M. Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia / M. Garg, S.I. Kurzner, D. Bautista [et al.] // Pediatrics. – 1988. – Vol.81. – P. 635–642.

73. Gaultier, C. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives / C. Gaultier, J. Gallego // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2005. – Vol.149. P. 3–15.

74. Gentle, S.J. Oxygen therapy and pulmonary hypertension in preterm infants. / S.J. Gentle, S.H. Abman, N. Ambalavanan // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol.46. - №3. – P.611–619.

75. Gortner, L. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort / L. Gortner, B. Misselwitz, D. Milligan [et al.] // *Neonatology.* - 2011. - Vol. 99. - P. 112–117.

76. Gough, A. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review / A. Gough, D. Spence, M. Linden [et al.] // *Chest.* - 2012. - Vol. 141. - P.1554–1567.

77. Gozal, D. Respiratory effects of gestational intermittent hypoxia in the developing rat / D. Gozal, S.R. Reeves, B.W. Row [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol.167. - №11. – P.1540–1547.

78. Groothuis, J.R. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia / J.R. Groothuis, D. Makari // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol.29. – P.297–311.

79. Hagadorn, J.I. AVIOx Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study / J.I. Hagadorn, A.M. Furey, T.H. Nghiem [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol.118. - №4. – P.1574–1582.

80. Hammer, O. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis / O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // *Palaeontologia Electronica* . - 2001. – Vol.4. - №1. – P. 9.

81. Herman, J.H. Sleep medicine and psychiatric disorders in children. / J.H. Herman, M. Hirshkowitz // *Sleep Med. Clin.* - 2015. – Vol. 10. №2. - P. 13–14.

82. Hibbs, A.M. Prenatal and neonatal risk factors for sleep disordered breathing in school-aged children born preterm / A.M. Hibbs, N.L. Johnson, C.L. Rosen [et al.] // J. Pediatr. - 2008. - P. 176-182.
83. Higgins, J.P.N. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions / J.P.N. Higgins, J. Thomas, J. Chandler [et al.] // Wiley. - 2019. – P. 694.
84. Hill, K.D. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry / K.D. Hill, D.S. Lim, A.D. Everett [et al.] // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2010. - Vol.76. - №6. – P.865-873.
85. Horne, R.S. Sudden infant death syndrome: current perspectives. / R.S. Horne // Intern. Med. J. – 2019. – Vol.49. – №4. - P.433–438.
86. Hosono, S. Developmental outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy / S. Hosono, O. Tutomu, K. Hirofumi [et al.] // Pediatr. Int. – 2009. – Vol.51. – P. 79–83.
87. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [электронный ресурс]. 2019. URL: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (дата обращения: 12.01.2021).
88. Jain, A. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment / A. Jain, McNamara // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – 2015. –Vol.20. – P. 262–271.
89. JASP - A Fresh Way to Do Statistics [электронный ресурс].JASP (Version 0.13.1) [Computer software]. 2020. URL: <https://jasp-stats.org>.
90. Jensen, E.A. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / E.A. Jensen, R.K. Whyte, B. Schmidt [et al.] // J. Respir. Crit. Care Med. – 2021. – Vol.204.- №10. – P.1192-1199.
91. Jobe, A. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop / A. Jobe, E. Bancalary // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2001. Vol.163. - № 7. - P. 1723–1729.

92. Kahn, A. Sleep pattern alterations and brief airway obstructions in overweight infants / A. Kahn, M.J. Mozin, E. Rebuffat [et al.] // *Sleep*. – 1989. - Vol.12. – P.430–438.
93. Kahn, A. Prenatal exposure to cigarettes in infants with obstructive sleep apneas / A. Kahn, J. Groswasser, M. Sottiaux [et al.] // *Pediatrics*.- 1994. - Vol.93. – P.778–783.
94. Kato, I. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants / I. Kato, P. Franco, J. Groswasser [et al.] // *Sleep*. – 2000. - Vol.23. – P.487–492.
95. Katz, E.S. Obstructive sleep apnea in infants / E.S. Katz, R.B. Mitchell, C.M. D'Ambrosio // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2012. Vol. 185. – P.805–816.
96. Khemani, E. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era / E. Khemani, D. B. McElhinney, L. Rhein [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol.120. - №6. – P.1260-1269.
97. Kiciński, P. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants - analysis of selected risk factors / P. Kiciński, M. Kęsiak, M. Nowiczewski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. - 2017. - Vol.20. - P.71-75.
98. Kim, D.H. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / D.H. Kim, H.S. Kim, C.W. Choi [et al.] // *Neonatology*. – 2012. – Vol.101. - №1. – P.40-46.
99. Kim, D.H. Serial changes of serum endostatin and angiopoietin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension / D.H. Kim, H.S. Kim // *Neonatology*. - 2014 – Vol.106. - №1. – P. 55-61.
100. Kiserud, T. The world health organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight / T. Kiserud, G. Piaggio, G. Carroli [et al.] // *PLoS Med*. – 2017. –Vol.14. - №1. – P. 1-36.
101. Kotecha, S.J. Effect of preterm birth on later FEV₁: A systematic review and meta-analysis / S.J. Kotecha, M.O. Edwards, W.J. Watkins [et al.] // *Thorax*. - 2013. - Vol. 68. - P.760–766.

102. Krishnan, U. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia / U. Krishnan, J.A. Feinstein, I. Adatia [et al.] // J. Pediatr. – 2017. – Vol.188. – P.24-34.

103. Kumar, V.H.S. Growth factors in lung development / V.H.S. Kumar, S. Lakshminrusimha, El. Abiad [et al.] // Adv. Clin. Chem. – 2005. – Vol.40. – P. 261–316.

104. Kumar, V.H.S. Diagnostic approach to pulmonary hypertension in premature neonates /V.H.S. Kumar // Children. – 2017. Vol.4. - №9. – P. 1-24.

105. Kwon, H.W. Long-term outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H.W. Kwon, H.S. Kim, H.S. An [et al.] // Neonatology. – 2016. - Vol.110. - №3. – P.181-189.

106. Landry, J.S. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function / J.S. Landry, T. Chan., L. Lands [et al.] // Can. Respir. J. - 2011. - Vol. 18. - P. 265–270.

107. Latus, H. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK / H. Latus, T. Kuehne, P. Beerbaum [et al.] // Heart. – 2016. – Vol. 102.

108. Law, Y.M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children / Y.M. Law, A.W. Hoyer, M.D. Reller [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.54. – P. 1467–1475.

109. Lex, D.W. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era / D.W. Lex, A. Anne-Marie, R. Colin [et al.] // Thorax. – 2017. – Vol.72. – P.712-719.

110. Lin, F. Effect of bronchopulmonary dysplasia on early intellectual development in preterm infants / F. Lin, H. Dong, Y. Song [et al.] // Pediatr. Int. - 2017. - Vol. 59. -№ 6. -P. 691-697.

111. Louis, T. A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T.A. Louis, S.L. Zeger // *Biostatistics*. – 2009. – Vol.10. - №1. – P. 1–2.

112. MacFarlane, P.M. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea / P.M. MacFarlane, A.P. Ribeiro, R.J. Martin // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2013. - Vol. 185. - №1. - P. 170–176.

113. Margraf, L.R. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia / L.R. Margraf, J.F.Jr. Tomashefski, M.C. Bruce [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1991. - Vol.143. - №2. - P.391-400.

114. Marcus, C.L. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C.L. Marcus, L.J. Brooks, K.A. Draper [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. - Vol. 130. P.714–755.

115. McCoy, J.G. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats / J.G. McCoy, J.T. McKenna, N.P. Connolly [et al.] // *Behav. Brain Res.* - 2010. - Vol.210. - P.123–126.

116. McCrary, A.W. Differences in eccentricity index and systolic-diastolic ratio in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia at risk of pulmonary hypertension / A.W. McCrary, J.R. Malowitz, C.P. Hornik [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33. - №1. – P. 57 – 62.

117. McEvoy, C.T. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases / C.T. McEvoy, J. Lucky, B. Schmidt [et al.] // *Thorac Soc.* - 2014. - Vol.11. - Suppl 3. - P.146–153.

118. McNamara, F. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure / F. McNamara, C.E. Sullivan // *Chest*. - 1999. - Vol.116. - P.10–6.

119. Mehta, R. Complications of pediatric cardiac catheterization: a review in the current era / R. Mehta, K.J. Lee, R. Chaturvedi [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol.72. - P. 278–285.

120. Mohr, M.A. Quantification of periodic breathing in premature infants / M.A. Mohr, K.D. Fairchild, M. Patel [et al.] // *Physiol. Meas.* - 2015. - Vol. 36. - № 7. - P. 1415–1427.

121. Montgomery, A. M. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / A.M. Montgomery, A. Bazzi-Asaad, J.D. Asnes [et al.] // *Neonatology*. – 2016. – Vol.109. - №3. – P.190-4.

122. Mourani, P.M. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. / P.M. Mourani, S.H. Abman // *Clin. Perinatol.* – 2015. – Vol.24. - №4. – P.839-855.

123. Mourani, P.M. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / P.M. Mourani, M.K. Sontag, A. Younoszai [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol.19. – P. 87–95.

124. Moyer-Mileur, L.J. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia / L.J. Moyer-Mileur, D.W. Nielson, K.D. Pfeffer [et al.] // *Pediatrics*. – 1996. – Vol.98. – P. 779–783.

125. Nadeau, H.C. Infection and preterm birth / H.C. Nadeau, A. Subramaniam, W.W. Andrews // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* – 2016. – Vol.21. – P.100–105.

126. Nagiub, M. Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis / M. Nagiub, U. Kanaan, D. Simon [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2017. – Vol.23. – P. 27–32.

127. Nakanishi, H. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study / H. Nakanishi, A. Uchiyama, S. Kusuda [et al.] // *J. Perinatol.* – 2016. – Vol.36. - №10. – P.890-896.

128. Nock, M.L. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants / M.L. Nock, J.M. Difiore, M.K. Arko [et al.] // *J. Pediatr.* - 2004. - Vol. 144. - №3. - P. 291–295.

129. Northway, W.H.Jr. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia / W.H.Jr. Northway, R.S. Rosen, D.Y. Porter // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 357–368.

130. O'Byrne, M.L. Predictors of catastrophic adverse outcomes in children with pulmonary hypertension undergoing cardiac catheterization: a multi-institutional analysis from the pediatric health information systems database / M.L. O'Byrne, A.C. Glatz, B.D. Hanna [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2015. - Vol.66. – P.1261–1269.

131. O'Connor, M.G. Pulmonary hypertension in the premature infant population: Analysis of echocardiographic findings and biomarkers / M.G. O'Connor, D. Suthar, K. Vera [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2018. - Vol.53. - №3. – P.302-309.

132. Okai, T. A study on the development of sleep-wakefulness cycle in the human fetus / T. Okai, S. Kozuma, N. Shinozuka [et al.] // Early Hum. Dev. - 1992. – Vol.29. – P.391–396.

133. Ortega, R. Monitoring ventilation with capnography / R. Ortega, C. Connor, S. Kim [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. - Vol. 367. – P. e27.

134. Park, J. Sleep promotion for preterm infants in the NICU / J.Park // Nurs. Womens Health. – 2020. – Vol.24. - №1. – P.24-35.

135. Payer, C. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume / C. Payer, B. Urlesberger, M. Pauger [et al.] // Brain Dev. – 2003. – Vol.25. - №1. – P.25-31.

136. Pereira, K.D. Body position and obstructive sleep apnea in 8–12-month-old infants / K.D. Pereira, N.K. Rathi, A. Fatakia [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol.72. – P. 897–900.

137. Poets, C.F. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants / C.F. Poets, G.A. Rau, K. Neuber [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 155. - №2. - P. 649–653.

138. Poets, C.F. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants/ C.F. Poets, R.S. Roberts, B. Schmidt [et al.] // JAMA. - 2015. - Vol.314. - №6. – P.595–603.

139. Prabhakar, N.R. Sensory plasticity of the carotid body: role of reactive oxygen species and physiological significance / N.R. Prabhakar // Respir. Physiol. Neurobiol. -2011. - Vol. 178. - №3. - P. 375–380.

140. Qubty, W.F. Comorbidities in infants with obstructive sleep apnea / W.F. Qubty, A. Mrelashvili, S. Kotagal [et al.] // J. Clin. Sleep. Med. – 2014. – Vol.10. - №11. – P.1213-6.

141. Ramanathan, R. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS / R. Ramanathan, M.J. Corwin, C.E. Hunt [et al.] // JAMA. – 2001. –Vol.285. –P.2199.

142. Ratner, V. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia / V. Ratner, S. Slinko, I. Utkina-Sosunova [et al.] // Neonatology. – 2009. –Vol.95. - №4. – P.299–305.

143. Raynes-Greenow, C.H. Sleep apnea in early childhood associated with preterm birth but not small for gestational age: a population-based record linkage study / C.H. Raynes-Greenow, R.M. Hadfield, P.A.Cistulli [et al.] // Sleep. - 2012. - Vol.35. - № 11. - P.1475-80.

144. Reix, P. Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside / P. Reix, M. St-Hilaire, J.P. Praud // Pediatr. Pulmonol. – 2007. –Vol.42. – P. 674–682.

145. Rigatto, H. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen / H. Rigatto, J.P. Brady, R. de la Torre Verduzco // Pediatrics. - 1975. - Vol. 55. - №5. - P. 604–613.

146. Rocha, G. Chorioamnionitis and lung injury in preterm newborns / G. Rocha // Crit. Care Res. Pract. – 2013. – P.1-7.

147. Romero, R. The preterm parturition syndrome / R. Romero, J. Espinoza, J.P. Kusanovic [et al.] // BJOG. – 2006. – Vol.113. – Suppl. 3. – P. 17–42.

148. Rozance, P.J. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep / P.J. Rozance, G.J. Seedorf, A. Brown [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2011. – Vol.301. – P.860–871.

149. Royce, S.G. Airway remodeling and hyperreactivity in a model of bronchopulmonary dysplasia and their modulation by IL-1 receptor antagonist / S.G. Royce, M.F. Nold, C. Bui [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2016. – Vol.55. - №6. – P.858-868.

150. Ruskoaho, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure / H. Ruskoaho // Endocr. Rev. – 2003. – Vol.24. – P. 341–356.

151. Sands, S.A. Mechanism underlying accelerated arterial oxygen desaturation during recurrent apnea / S.A. Sands, B.A. Edwards, V.J. Kelly [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2010. - Vol. 182. - №7. - P. 961–969.

152. Scher, M.S. Cyclicality of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age / M.S. Scher, M.W. Johnson, D. Holditch-Davis // Pediatr. Res. – 2005. – Vol.57. – P. 879–882.

153. Schultz, H.D. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure/ / H.D. Schultz, N.J. Marcus, R. Del Rio // Curr. Hypertens. Rep. - 2013. - Vol. 15. - №4. - P. 356–362.

154. Simakajornboon, N. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants / N. Simakajornboon, R.C. Beckerman, C. Mack [et al.] // Pediatrics. - 2002. - Vol. 110. - №5. - P.884-888.

155. Simonneau, G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, M.A. Gatzoulis, I. Adatia [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2014. – Vol.42. – Suppl. 1. – P. 45-54.

156. Sink, D.W. Nurse:patient ratio and achievement of oxygen saturation goals in premature infants / D.W. Sink, S.A. Hope, J.I. Hagadorn // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2011. – Vol.96. - №2. – P. 93–98.

157. Slaughter, J.L. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation / J.L. Slaughter, T. Pakrashi, D.E. Jones [et al.] // J. Perinatol. – 2011. – Vol.31. -№10. – P.635–640.

158. Stenson, B. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants / B. Stenson, P. Brocklehurst, W. Tarnow-Mordi // N. Engl. J. Med. - 2011. - Vol.364. - P.1680–1682.

159. Stocker, J.T. Pathologic features of long-standing "healed" bronchopulmonary dysplasia: a study of 28 3- to 40-month-old infants / J.T. Stocker // Hum. Pathol. - 1986. - Vol.1. - №9. - P.943-961.

160. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // Pediatrics. - 2010. -Vol.126. - P.443–456.

161. Stoll, B.J. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012/ B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] /JAMA. - 2015. - Vol.314. - №10. - P.1039-1051.

162. Stuart, B.D. Health-care utilization and respiratory morbidities in preterm infants with pulmonary hypertension / B.D. Stuart, P. Sekar, J.D. Coulson [et al.] // Journal of Perinatology. - 2013. - №33. – P. 543–547.

163. Tracy, M.K. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity / M.K. Tracy, S.K. Berkelhamer // Pediatr. Ann. – 2019.- Vol. 48.- №4. – P.148-153.

164. Trittman, J.K. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates / J.K. Trittman, L.D. Nelin, M.A. Klebanoff // Eur. J. Pediatr. - 2013. - Vol. 172. - № 9. - P. 1173-1180.

165. Trittman, J.K. A single nucleotide polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase gene is associated with lower risk of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / J.K. Trittman, J.M. Gastier-Foster, E.J. Zmuda [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2016. – Vol. 105. - №4. – P. 170–175.

166. Van Mastrigt, E. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia / E. van Mastrigt, E. Kakar, P. Ciet [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol.52. - №8. – P.1029-1037.

167. Van Zanten, H.A. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants / H.A. Van Zanten, R.N. Tan, M. Thio [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2014. – Vol.99. - №4. – P.269–273.

168. Venkata, N. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) neonatal clinical guideline. 2015 [электронный ресурс] / N. Venkata, M. Buhary, Munyard // URL: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary> (дата обращения 10.05.2019).

169. Voynow, J.A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease / J.A. Voynow // *Paediatr Respir Rev.* – 2017. - Vol.24. – P.17-18.

170. Vyas-Read, S. Early characteristics of infants with pulmonary hypertension in a referral neonatal intensive care unit / S.Vyas-Read, U. Kanaan, P. Shankar [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol.17. - №1. – P.163.

171. Waruingi, W. Pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants: characteristics and outcomes / W. Waruingi, M. J. Mhanna // *World J. Pediatr.* – 2014. – Vol.10. - №1. – P. 46-52.

172. Weismann, C.G. Pulmonary hypertension in preterm infants: results of a prospective screening program / C.G. Weismann, J.D. Asnes, A. Bazzi-Asaad [et al.] // *Journal of Perinatology.* – 2017. - №37. – P. 572–577.

173. Xu, X.F. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR / X.F. Xu, Y. Lv, W.Z. Gu [et al.] // *Respir. Res.* – 2013 –Vol.14. –P. 1-10.